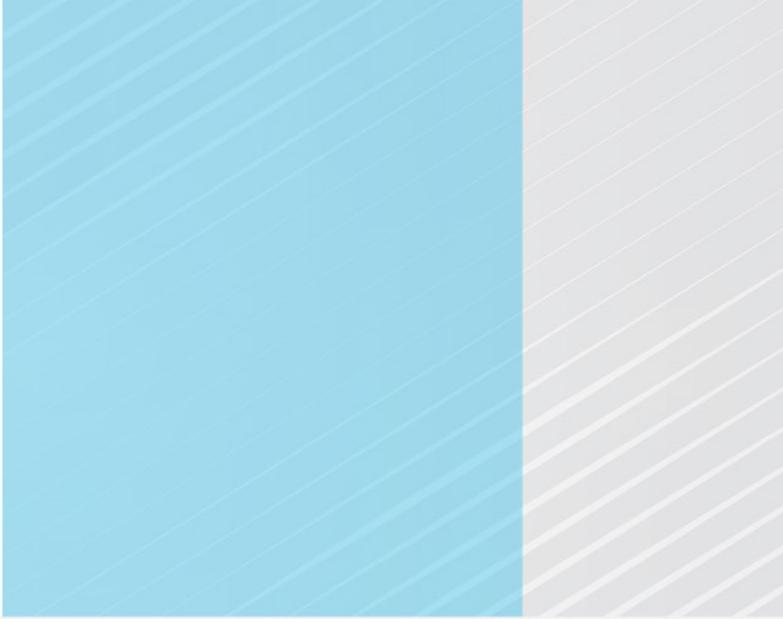


Allergie présumée aux *pénicillines* –
Évaluation des risques pour un
usage optimal et sécuritaire des
bêta-lactamines

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Allergie présumée aux *pénicillines* –
Évaluation des risques pour un usage
optimal et sécuritaire des bêta-lactamines

Rédaction

Geneviève Robitaille

Collaboration

Jean-Marc Daigle

Émilie Viel

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Geneviève Robitaille, Ph. D.

Collaborateur et collaboratrice internes

Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Émilie Viel, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice adjointe

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Jonathan Aubin, révision linguistique

Marie St-Amour, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-01962-1 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Allergie présumée aux *pénicillines* – Évaluation des risques pour un usage optimal et sécuritaire des bêta-lactamines. Rapport en soutien rédigé par Geneviève Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2025. 108 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Philippe Bégin, allergologue-immunologue, CHUM et Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, Montréal

M. Luc Bergeron, pharmacien d'établissement, faculté de pharmacie, CHU de Québec-Université Laval, Québec

D^{re} Isabelle Boucoiran, obstétricienne gynécologue, CHU Sainte-Justine, Montréal

D^r Michel Cauchon, médecin de famille, Clinique Maizerets, Québec

D^r Mathieu Desmeules, pédiatre, Hôpital de Chicoutimi et clinique de pédiatrie du Saguenay, Saguenay-Lac-Saint-Jean

D^r Jeannot Dumaresq, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, Centre de Recherche du Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches

D^{re} Amélie Gauthier, allergologue-immunologue, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec

M^{me} Mélanie Gilbert, pharmacienne d'établissement, CIUSSS de l'Estrie-CHUS.

D^r Jonathan Lacombe Barrios, allergologue-immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal

D^{re} Allison Lee Kukhta, allergologue-immunologue pédiatrique, Hôpital de Val d'Or, centre intégré de santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue (CISSAT)

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire - Saint-Jérôme

D^r Matthieu Picard, allergologue-immunologue, Hôpital Maisonneuve Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CEMTL)

D^{re} Isabelle Viel-Therriault, microbiologiste-infectiologue pédiatrique, Centre Mère-Enfant-Soleil du CHU de Québec

Lecteur et lectrice et externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Martin Blaquière, allergologue-immunologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Hôtel-Dieu de Sherbrooke

D^{re} Ana-Maria Copaescu, professeure adjointe, Chercheuse, Département de médecine, Division de l'Allergologie et de l'Immunologie Clinique pour Adultes, CUSM

Futurs utilisateurs

D^{re} Marjorie Ayotte, médecin de famille, CLSC St-Tite, CIUSSS MCQ et chargée de cours Faculté de Médecine Université de Montréal

D^r Samuel Boudreault, médecin de famille, GMFU du Nord de Lanaudière, Professeur agrégé, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université Laval

D^{re} Évelyne Doyon-Trottier, urgentiste pédiatrique, CHU Ste-Justine, Montréal, Québec

D^{re} Catherine Houde, médecin de famille, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Québec

D^{re} Annie-Claude Labbé, microbiologiste-Infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M. Simon Dumont-Laviolette, pharmacien d'établissement, Hôpital Pierre-Le Gardeur, CISSS de Lanaudière, Terrebonne, Québec

D^{re} Nathalie McFadden, chirurgienne générale et colorectale, CHUS-Hôtel-Dieu, Québec

D^r François Paquet, urgentologue et médecin hyperbare, Hôpital Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS Chaudière-Appalaches, Québec, Québec.

M. Marc Parent, pharmacien d'établissement, Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec

M^{me} Julie Poirier, IPSPL, CISSS de Chaudière-Appalaches, Québec

M. Jean-François Provencher, pharmacien d'établissement, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Québec

D^{re} Virginie Savard, médecin de famille et urgentologue, Centre hospitalier de Chandler, Gaspésie, Québec

M^{me} Audrey Vachon, pharmacienne d'établissement, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval (IUCPQ-UL), Québec

D^{re} Chantale Vachon-Marceau, obstétricienne gynécologue, médecine maternelle et fœtale CHUL-CMES, Québec

Autres contributions

L'Institut tient à aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M. Éric Biron, professeur titulaire, faculté de pharmacie, Université Laval et Centre de recherche du CHU de Québec

M. Michel Caron, pharmacien, conseiller-analyste, Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), Montréal

D^{re} Claude-Émilie Jacob, gynécologue obstétricienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal

M^{me} Caroline Martel, infirmière clinicienne, Clinique immunoallergie, CHUM, Montréal

D^r Jason Trubiano, médecin spécialiste en infectiologie, Hôpital d'Austin, Melbourne, Australie

Déclaration d'intérêts

Les auteurs et collaborateurs de ce rapport et de l'outil clinique déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces documents. Les parties prenantes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnées ci-dessous.

D^r Jonathan Lacombe Barrios : co-auteur de la publication Picard et al 2019. Direction d'un projet en communauté et publié dans le CMAJ Wittmer et al 2023. Présentations à des réunions départementales du CHUM et au EAACI sur le sujet.

D^r Philippe Bégin : perception d'honoraire pour la participation à des essais cliniques avec Novartis, Sanofi, DBV technologie et ALK (financement privé), IRSC, fondations Ste-Justine (financement public). Perception d'honoraires pour la participation aux travaux d'un comité consultatif ou d'un comité conseil pour ALK, DBV technologies, Novartis, Sanofi. Financement ou allocation pour un voyage associées à des rencontres scientifiques de la part de DBV technologies, Novartis. Financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part des IRSC, de la Fondation Ste-Justine et du FRQS. Directeur des lignes directrices d'immunothérapie orale du Canada. Membre du CA de l'association des allergologues du Québec et de la société Canadienne d'allergie et d'immunologie clinique.

M. Luc Bergeron : participation à divers projets de recherche non-financés en antibiogouvernance au CHU de Québec-UL et à plusieurs projets de l'INESSS.

D^{re} Isabelle Boucoiran : financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part des IRSC, le NIH, le FRQS, Axelys, ainsi que par Ferring, Altona et Moderna. Collaboration à des essais cliniques : GSK, Pfizer, Moderna. Rémunération à titre de consultant ou d'expert pour Pfizer et Moderna. Perception d'honoraires de la part de Pfizer en tant que conférencière. Auteur et coauteur scientifique de plusieurs publications en lien avec les infections aiguës et chroniques chez les femmes enceintes (dépistage, diagnostic, prise en charge). Participation à des travaux en tant que membre du Comité de maladies infectieuses de la SOGC. Plusieurs activités d'expertise pour le MSSS, l'INSPQ et l'INESSS. Membre du conseil scientifique de CMV Canada et de la US National CMV foundation. Membre du comité d'obstétrique clinique de la Société des Obstétriciens Gynécologues.

D^{re} Amélie Gauthier : co-chercheur sur une étude portant sur un outil de diagnostic et prédiction pour l'allergie médicamenteuse. Participation à un projet de recherche sur la sécurité de la provocation orale pour les allergies à une *pénicilline*. Auteur et coauteur scientifique de publications en lien avec les allergies médicamenteuses sans lien direct avec les *pénicillines* et bêta-lactamines.

M^{me} Mélanie Gilbert : supervision de projets de recherche de résidence des étudiants à la maîtrise en pharmacothérapie avancée sur les allergies aux bêta-lactamine au CIUSSS de l'Estrie-CHUS. Plusieurs activités d'expertise pour l'INESSS. Rédaction d'articles (pharmactuel) sur les sujets touchant à l'antibiogouvernance.

M. Simon Lessard : perception d'honoraires des compagnies Sanofi, Moderna, GSK, Merck, Pfizer, Trudell, Boehringer Ingelheim pour la participation aux travaux d'un comité consultatif ou d'un comité-conseil. Financement ou allocation pour un voyage, de la part de Pfizer.

D^r Matthieu Picard : perception d'honoraires des compagnies Novartis, Bracco et Lundbeck en tant que conférencière dont les sujets ne portent pas sur le mandat.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------|
| RÉSUMÉ..... | I |
| SUMMARY..... | VII |
| SIGLES ET ACRONYMES..... | XIII |
| GLOSSAIRE..... | XIV |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| 1 CADRE D'ÉVALUATION ET MÉTHODOLOGIE..... | 4 |
| 1.1 Cadre d'évaluation..... | 4 |
| 1.2 Méthodologie sommaire..... | 5 |
| 2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS..... | 9 |
| 2.1 Évaluation : éléments clés de l'histoire clinique à documenter..... | 9 |
| 2.1.1 Statut allergique – confirmé ou soupçonné..... | 10 |
| 2.1.2 Identification de l'antibiotique pouvant être en cause..... | 12 |
| 2.1.3 Tableau clinique non suggestif d'une véritable allergie à une <i>pénicilline</i> | 13 |
| 2.1.4 Facteurs de risque important associés au développement d'une allergie à une <i>pénicilline</i> | 16 |
| 2.1.5 Type de réaction allergique et chronologie de la réaction présumée allergique – Critère 1-1-1..... | 18 |
| 2.1.6 Délai depuis la réaction présumée allergique..... | 21 |
| 2.1.7 Principales manifestations cliniques..... | 23 |
| 2.2 Stratification des différents risques allergiques..... | 31 |
| 2.2.1 Risque d'une véritable allergie à une <i>pénicilline</i> selon la règle PEN-FAST..... | 33 |
| 2.2.2 Risque de récurrence..... | 40 |
| 2.2.3 Risque de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines..... | 51 |
| 2.3 Modalités de réadministration d'une bêta-lactamine..... | 61 |
| 2.3.1 Test de provocation orale..... | 62 |
| 2.3.2 Risque faible de récurrence et réaction non sévère..... | 70 |
| 2.3.3 Risque modéré de récurrence et réaction sévère..... | 74 |
| 2.3.4 Risque élevé de récurrence et réaction très sévère..... | 77 |
| 2.3.5 Cas particuliers..... | 79 |
| 2.4 Suivi et critères d'orientation en allergologie..... | 82 |
| 2.5 Documentation et partage de l'information..... | 87 |
| 2.5.1 Mise à jour des dossiers médicaux et communication élargie..... | 87 |
| 2.5.2 Déclaration d'une nouvelle allergie et formulaire AH-707..... | 89 |
| 2.5.3 Information à transmettre et éducation..... | 89 |
| FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX..... | 92 |
| CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX..... | 95 |
| MISE À JOUR..... | 102 |

| | |
|------------------|-----|
| RÉFÉRENCES | 103 |
|------------------|-----|

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-----------|---|----|
| Tableau 1 | Questions d'évaluation par dimension en soutien au jugement de valeur | 5 |
| Tableau 2 | Différences principales entre réactions immédiates et retardées..... | 19 |
| Tableau 3 | Tableau comparatif des scores de ressemblance et du degré de similitude entre les <i>pénicillines</i> et les céphalosporines aux niveaux structural et physicochimique | 53 |
| Tableau 4 | Mise à jour du risque absolu de réactions croisées pour les bêta-lactamines avec des données révisées chez les personnes ayant une allergie confirmée aux <i>pénicillines</i> | 57 |

RÉSUMÉ

Introduction

L'allergie aux *pénicillines* est la plus couramment déclarée, mais dans plus de 90 % des cas, il ne s'agit pas d'une véritable allergie. La majorité des manifestations cliniques consiste en des éruptions cutanées non sévères, souvent de nature para-infectieuse, et non liées à la prise de l'antibiotique. Ce surdiagnostic entraîne l'utilisation d'antibiotiques alternatifs moins appropriés, plus coûteux, et favorisant le développement et la propagation de bactéries résistantes. Souvent posée durant l'enfance et non réévaluée, l'étiquette d'allergie persiste à tort, entretenant des idées fausses sur les risques de réactions croisées entre bêta-lactamines. Or, ces risques sont faibles et liés au degré de similarité. De 2017 à 2019, l'INESSS a mené des travaux qui ont permis d'élaborer un algorithme de réintroduction des bêta-lactamines selon la sévérité des réactions présumées allergiques ainsi que deux revues systématiques avec méta-analyses sur les risques de réactions croisées entre les *pénicillines* et les céphalosporines/ carbapénèmes. L'évolution des données cliniques et scientifiques a soulevé des préoccupations quant à l'actualité de l'algorithme initial, poussant l'INESSS à réviser ses recommandations pour les adapter aux pratiques actuelles et aux principes d'antibiogouvernance.

Méthodologie

Pour ces travaux, les questions d'évaluation ont été formulées de manière à couvrir les dimensions populationnelle et clinique tout en considérant aussi les dimensions organisationnelle, économique et socioculturelle ainsi que les enjeux éthiques et environnementaux tels que présentés dans l'[Énoncé de principes et fondements éthiques](#) de l'INESSS. La démarche globale combinait la mise à jour des travaux de 2017 et une revue systématique nouvellement réalisée. Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée de 2018 à 2024 a été effectuée dans quatre bases de données en plus d'une recherche manuelle de la littérature grise. Une vigie informationnelle ciblée de cette littérature s'est effectuée jusqu'en avril 2025. Trois volets méthodologiques ont été réalisés : une mise à jour des deux revues systématiques avec méta-analyses sur les réactions croisées aux bêta-lactamines, une revue systématique des recommandations cliniques publiées depuis 2017 ainsi qu'une sur la performance des calculateurs de risque d'allergie aux *pénicillines*. Les revues systématiques ont été réalisées selon les normes de l'INESSS. L'analyse et la synthèse de l'ensemble des données recueillies ont été effectuées dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec. La perspective des différentes parties prenantes a été recueillie par un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises. L'identification des repères cliniques clés et la formulation des recommandations ont été faites en collaboration avec ce comité, en se basant notamment sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve documentée. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs n'ayant pas participé aux travaux.

Principaux constats

Depuis la publication initiale en 2017, les directives entourant la gestion des allergies aux *pénicillines* ont évolué vers une approche plus nuancée, misant sur une évaluation individualisée des risques allergiques. Les travaux actuels mettent l'accent sur une stratification plus rigoureuse du risque allergique selon trois éléments : la probabilité d'une allergie véritable, le risque de récurrence à la réexposition, et le risque de réactions croisées avec une autre bêta-lactamine. La règle PEN-FAST et le Critère 1-1-1 sont désormais intégrés à la démarche pour orienter les décisions cliniques, bien qu'ils présentent certaines limites. Le risque de récurrence a été réparti en trois catégories – faible, modéré et élevé – en fonction de la sévérité des réactions antérieures. Les critères de gravité ont été affinés afin de permettre une évaluation plus précise. Le test de provocation directe sans test cutané préalable est dorénavant privilégié chez les personnes à faible risque, permettant une réintroduction plus rapide. Les modalités de réintroduction sont précisées selon le profil de risque allergique individualisé. Les indications de consultation en allergologie ont été clarifiées. Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés.

Interroger et évaluer pour mieux distinguer une véritable allergie

Le désétiquetage de l'allergie à une *pénicilline* est désormais au cœur des lignes directrices récentes, en réponse à un constat largement reconnu : la plupart des personnes identifiées comme allergiques ne le sont pas réellement. Ce phénomène est particulièrement fréquent chez les enfants, où les diagnostics sont souvent basés sur des symptômes non spécifiques ou un historique imprécis. Dans ce contexte, les présents travaux réitèrent l'importance d'une anamnèse approfondie et d'une évaluation rigoureuse des antécédents pour mieux distinguer les véritables allergies des fausses déclarations, des intolérances ou des effets indésirables. Le type de réaction allergique rapportée (immédiate ou retardée) constitue un élément déterminant de l'évaluation initiale, car il permet d'orienter les modalités de prise en charge clinique. À cet égard, l'introduction du Critère 1-1-1 représente une nouveauté importante : il facilite l'identification des réactions immédiates susceptibles d'être de nature allergique. Un autre aspect à considérer dans l'évaluation du risque est le délai écoulé depuis la réaction allergique rapportée. Alors qu'un seuil de dix ans était auparavant utilisé, les pratiques récentes s'appuient désormais sur un intervalle plus court, soit cinq ans, reflétant une compréhension plus fine de l'évolution du risque dans le temps. La mise à jour a permis d'affiner les critères de gravité, tant pour les réactions immédiates que retardées. Cette bonification contribue à une compréhension plus nuancée des réactions sévères, facilitant ainsi une stratification du risque plus précise et mieux adaptée à la prise en charge clinique.

Stratifier les risques : une approche intégrée pour une réintroduction optimale des pénicillines et d'autres bêta-lactamines

Désormais, l'intégration conjointe du risque de véritable allergie, du risque de récurrence et du risque de réactions croisées est reconnue comme un élément clé pour orienter de manière plus précise et sécuritaire la prise en charge clinique, notamment les précautions à prendre lors de la réintroduction d'une *pénicilline* ou de l'exposition à une autre bêta-lactamine. Cette stratification en trois niveaux représente une avancée importante par rapport à 2017, où la démarche décisionnelle reposait principalement sur la sévérité de la réaction antérieure.

- a. **Risque d'une véritable allergie** : L'information recueillie en début d'évaluation permet aujourd'hui une estimation plus rigoureuse du risque de véritable allergie. Cet aspect, moins approfondi en 2017, est désormais mieux intégré aux démarches cliniques. La règle PEN-FAST, en complément de l'anamnèse, constitue un élément supplémentaire pour appuyer cette démarche, pourvu que son utilisation tienne compte de ses limites, notamment sa validité principalement chez les adultes, une possible sous-estimation du risque associé à certaines réactions sévères et le recours au jugement clinique pour interpréter judicieusement les résultats.
- b. **Risque de récurrence d'une réaction allergique à une *pénicilline*** : Pour guider plus efficacement les décisions cliniques, le risque de récurrence à la réintroduction d'une *pénicilline* est classé en trois niveaux (faible, modéré et élevé) selon la sévérité de la réaction initiale et, dans certains cas, en tenant compte du délai écoulé depuis cette réaction. Le niveau de risque de récurrence détermine ensuite les précautions relatives à la réintroduction d'une *pénicilline* ou à l'administration d'une autre bêta-lactamine (p. ex., prise de manière usuelle, avec précautions ou à éviter).
 - Risque faible de refaire une réaction non sévère : Cette catégorie regroupe les personnes ayant présenté des éruptions cutanées isolées non sévères de type urticarien ou maculopapuleux. Si la réaction immédiate est récente (cinq ans ou moins), le risque de récurrence est plus élevé, ce qui nécessite une approche plus encadrée. Si cette réaction cutanée isolée est retardée, le délai depuis cette réaction n'influence pas la prise en charge clinique.
 - Risque modéré de refaire une réaction sévère : Cette catégorie inclut les personnes ayant présenté des symptômes anaphylactiques modérés ou une réaction cutanée retardée avec critères de gravité, nécessitant une réintroduction plus encadrée et sécuritaire des bêta-lactamines.
 - Risque élevé de refaire une réaction très sévère : Ce groupe inclut les personnes ayant des antécédents de réactions pouvant compromettre le pronostic vital (p. ex., choc anaphylactique avec intubation, DRESS, TEN/SJS, AGEP).
- c. **Risque de réactions croisées** : Les travaux de 2017 abordaient déjà en profondeur les risques de réactions croisées entre bêta-lactamines. La mise à jour de la revue systématique, intégrant les données publiées depuis 2019, confirme la robustesse des résultats antérieurs. Les conclusions de Picard et collaborateurs (2019) restent

inchangées : le risque de réactions croisées dépend surtout de la similarité de la structure moléculaire (p. ex., chaînes latérales R1). Les céphalosporines ayant des chaînes différentes des *pénicillines*, de même que les carbapénèmes, présentent un risque plus faible de réactions croisées. L'intégration des céphalosporines de 5^e génération dans la mise à jour de la modélisation moléculaire permet de classer le ceftobiprole et le ceftozolane – absents de l'analyse de 2017 – avec les céphalosporines dont les chaînes latérales diffèrent de celles des *pénicillines* et dont le risque de réactions croisées est beaucoup plus faible.

Uniformiser la communication des allergies médicamenteuses dans le réseau pour optimiser le partage de l'information

La mise à jour des dossiers médicaux est cruciale pour refléter fidèlement le statut allergique d'une personne après une réévaluation. Or, bien que la problématique de l'intégration des données allergiques ait été soulevée dès les travaux de 2017, huit ans plus tard, le domaine des allergies demeure absent du Dossier santé Québec. En l'absence de cette intégration essentielle, des pratiques transitoires – comme la remise d'un document écrit à la personne concernée – demeurent nécessaires. L'implication active du patient, une communication claire, une documentation rigoureuse et une approche éducative proactive sont fondamentales pour améliorer les pratiques et assurer une gestion sécuritaire des allergies médicamenteuses. Toutefois, cette approche met en évidence les limites persistantes du système québécois quant au partage structuré et systématique de l'information.

Le formulaire de déclaration d'une nouvelle allergie médicamenteuse (AH-707), bien que pertinent et normalisé en 2017 pour faciliter le partage d'informations sur les nouvelles allergies médicamenteuses, demeure peu utilisé et inégalement adopté dans le réseau de la santé québécois, ce qui limite son efficacité, notamment en milieu ambulatoire et auprès des allergologues.

Orienter plus efficacement les personnes à risque pour désengorger les services en allergologie

La décision d'orienter une personne vers un allergologue repose sur la sévérité et le type de réaction allergique antérieure, et nécessite une évaluation clinique approfondie pour déterminer la meilleure stratégie de suivi et de gestion. De façon générale, les critères d'orientation demeurent semblables à ceux établis en 2017, bien que certaines modifications aient été apportées afin de mieux s'aligner sur les critères du Centre de répartition des demandes de services. Cette harmonisation vise également à optimiser l'accès aux services spécialisés, dans un contexte où les délais d'attente d'une consultation en immunologie, tels que présentés dans le tableau de bord du gouvernement du Québec, peuvent être importants selon les régions et la priorité clinique attribuée. Bien que les mécanismes de référence vers les services spécialisés au Québec présentent encore certaines limites, les formulaires d'accès aux services spécialisés du Centre de répartition des demandes de services et le conseil numérique

ont été mis en place pour favoriser la collaboration interprofessionnelle, prioriser les cas urgents et améliorer l'accès de la clientèle ambulatoire aux consultations spécialisées.

Enjeux soulevés lors des travaux

Les enjeux liés à l'adoption des pratiques cliniques pour l'évaluation et la prise en charge des allergies aux *pénicillines* restent globalement les mêmes qu'en 2017, et l'implantation concrète des changements demeure difficile. Les obstacles sont multiples et reflètent la complexité du réseau de soins de santé québécois ainsi que la diversité des contextes cliniques. Les enjeux organisationnels suivants ont été identifiés, faisant écho à ceux rapportés en 2017 :

- Des connaissances sur les allergies aux bêta-lactamines à actualiser et des craintes à dissiper pour limiter la surestimation des fausses allergies aux *pénicillines* et soutenir le « désétiquetage »;
- Le manque de personnel et l'accès restreint aux services d'allergologie dans plusieurs régions du Québec qui nuisent à une prise en charge optimale des allergies aux *pénicillines*, en particulier pour les cas complexes ou sévères;
- Le manque de protocoles standardisés, de valorisation des compétences des cliniciens non spécialisés en allergologie et d'encadrement réglementaire qui freine le déploiement des tests de provocation orale en première ligne;
- Un partage sous-optimal de l'information liée aux allergies dans le réseau de la santé.

Recommandations et outils cliniques

Au terme des travaux et à la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, une série de recommandations cliniques ont été formulées. Ces recommandations, présentées au cœur du rapport et résumées dans les outils cliniques associés, seront également intégrées progressivement à l'ensemble des guides d'usage optimal en antibiothérapie de l'INESSS.

Conclusions

Sans se substituer au jugement clinique, la mise à jour des recommandations et des outils cliniques devrait permettre d'optimiser les pratiques relatives à l'évaluation et à la prise en charge des personnes allergiques ou présumées allergiques aux *pénicillines* en fournissant des balises claires et nuancées pour mieux orienter les décisions thérapeutiques. La mise à jour des recommandations permettra aussi de favoriser une harmonisation de la pratique à l'échelle provinciale en réduisant les restrictions thérapeutiques inutiles et en favorisant une utilisation optimale des bêta-lactamines.

En 2017, l'INESSS avait recommandé une série d'actions pour structurer la documentation, renforcer les connaissances cliniques et soutenir la formation des professionnels de la santé afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. Cependant, ces recommandations n'ont pas été pleinement mises en œuvre. Au-delà de la diffusion active des recommandations et des outils cliniques, l'adhésion des professionnels de la santé concernés reposera sur la mise en place de solutions concrètes adaptées au contexte québécois dont le succès pourrait être mesuré notamment par une baisse des prescriptions d'antibiotiques de substitution aux *pénicillines* chez les personnes allergiques ou présumées allergiques et une hausse des tests de provocation réalisés en première ligne.

À cette fin, il est conseillé que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) mette en œuvre la recommandation de l'INESSS formulée en 2017 concernant l'intégration du domaine « Allergie et intolérance » dans le Dossier santé Québec.

Il est aussi suggéré que :

- Santé Québec, les établissements de santé, les groupes de médecine familiale et les cliniques médicales ou de soins infirmiers intègrent les nouveaux outils cliniques sur les allergies aux *pénicillines* dans leurs protocoles, notamment en ajoutant des liens vers l'outil de l'INESSS et le formulaire normalisé AH-707 et procèdent à la mise à jour de leurs outils internes selon les nouvelles recommandations;
- les établissements d'enseignement procèdent à la mise à jour de leurs programmes pour mieux outiller les futurs cliniciens à repérer les personnes à faible risque de réaction allergique sévère et intègrent dans les cours pertinents l'outil clinique actualisé de l'INESSS sur les allergies présumées aux *pénicillines*;
- les ordres, fédérations et associations professionnels promeuvent l'adoption des outils cliniques de l'INESSS auprès de leurs membres, notamment par leurs canaux habituels de communication, leurs activités de formation continue, ou en intégrant des liens vers ces outils sur leurs sites Web.

SUMMARY

Presumed *penicillin* allergies: risk assessment for optimal and safe use of beta-lactams

Introduction

Penicillin allergy is the most commonly reported allergy, but in more than 90% of cases, it is not a true allergy. The majority of clinical manifestations consist of mild skin rashes, often of a para-infectious nature, and unrelated to antibiotic use. This overdiagnosis leads to the use of alternative antibiotics that are less appropriate, more expensive, and promote the development and spread of resistant bacteria. Often diagnosed during childhood and not re-evaluated, the allergy label persists incorrectly, perpetuating misconceptions about the risks of cross-reactions between beta-lactams. However, these risks are low and related to the degree of similarity. From 2017 to 2019, INESSS conducted works that led to the development of an algorithm for reintroducing beta-lactams based on the severity of suspected allergic reactions, as well as two systematic reviews with meta-analyses on the risks of cross-reactions between *penicillins* and cephalosporins/carbapenems. Changes in clinical and scientific data raised concerns about the relevance of the initial algorithm, prompting INESSS to revise its recommendations to adapt them to current practices and the principles of antibiotic stewardship.

Methodology

For these works, the evaluation questions were formulated to cover population-based and clinical dimensions while also considering organisational, economic, and sociocultural dimensions, as well as ethical and environmental issues as presented in the INESSS [Énoncé de principes et fondements éthiques](#). The overall approach combined an update of the 2017 works with a newly conducted systematic review. A systematic search of scientific literature published between 2018 and 2024 was conducted in four databases, in addition to a manual search of gray literature. Targeted source data verification of this literature was conducted until April 2025. Three methodological components were carried out: an update of the two systematic reviews with meta-analyses on cross-reactions to beta-lactams, a systematic review of clinical recommendations published since 2017, and a review of the performance of *penicillin* allergy risk evaluation tools. The systematic reviews were conducted in accordance with INESSS standards. The analysis and synthesis of all the data collected were carried out with a view to contextualizing the practice in Quebec. The perspectives of the various stakeholders were gathered by an advisory committee made up of health professionals from different specialties and areas of expertise. Key clinical benchmarks were identified and recommendations were formulated in collaboration with this committee, based in particular on an assessment of all the documented evidence. Finally, the overall quality, acceptability, and applicability of the works were assessed by external readers who are

specialists in the field of interest, as well as by future users who did not participate in the works.

Main findings

Since the initial publication in 2017, guidelines surrounding the management of *penicillin* allergies have evolved toward a more nuanced approach, focusing on individualized assessment of allergic risks. The current works emphasize a more rigorous stratification of allergic risk based on three factors: the probability of a true allergy, the risk of recurrence upon re-exposure, and the risk of cross-reactions with another beta-lactam. The PEN-FAST rule and the 1-1-1 Criterion are now part of the process for guiding clinical decisions, although they have certain limitations. The risk of recurrence has been divided into three categories—low, moderate, and high—based on the severity of previous reactions. The severity criteria have been refined to allow for a more accurate assessment. Direct challenge testing without prior skin testing is now preferred in low-risk individuals, allowing for faster reintroduction. Reintroduction procedures are specified according to the individual allergy risk profile. The indications for consultation with an allergologist have been clarified. Following analysis of all the information gathered and an iterative process with the members of the advisory committee, the following conclusions were reached.

Ask questions and evaluate to better distinguish a true allergy

The removal of *penicillin* allergy labels is now at the heart of recent guidelines, in response to a widely recognized finding: most people identified as allergic are not actually allergic. This phenomenon is particularly common in children, where diagnoses are often based on nonspecific symptoms or an imprecise history. In this context, the present works reiterate the importance of a thorough medical history and rigorous assessment of the patient's background in order to better distinguish true allergies from false claims, intolerances, or adverse effects. The type of allergic reaction reported (immediate or delayed) is a key factor in the initial assessment, as it helps to guide clinical management modalities. In this regard, the introduction of Criterion 1-1-1 represents an important innovation: it facilitates the identification of immediate reactions that are likely to be allergic in nature. Another aspect to consider in risk assessment is the time elapsed since the reported allergic reaction. While a threshold of ten years was previously used, recent practices now rely on a shorter interval of five years, reflecting a more nuanced understanding of how risk evolves over time. The update has refined the severity criteria for both immediate and delayed reactions. This improvement contributes to a more nuanced understanding of severe reactions, facilitating more accurate risk stratification that is better suited to clinical management.

Stratify risks: an integrated approach for the optimal reintroduction of *penicillins* and other beta-lactams

The combined integration of the risk of true allergy, the risk of recurrence, and the risk of cross-reactions is now recognized as a key factor in guiding clinical management more accurately and safely, particularly the precautions to be taken when reintroducing *penicillin* or exposing patients to another beta-lactam. This three-level stratification represents a significant step forward from 2017, when the decision-making process was based mainly on the severity of the previous reaction.

- d. **Risk of a true allergy:** The information gathered at the beginning of the assessment can now be used to make a more accurate estimate of the risk of true allergy. This aspect, which was less thoroughly explored in 2017, is now better integrated into clinical procedures. The PEN-FAST rule, in addition to the medical history, provides further support for this approach, if its use takes into account its limitations, in particular its validity mainly in adults, a possible underestimation of the risk associated with certain severe reactions, and the use of clinical judgment to interpret the results appropriately.
- e. **Risk of recurrence of an allergic reaction to *penicillin*:** To guide clinical decisions more effectively, the risk of recurrence upon reintroduction of *penicillin* is classified into three levels (low, moderate, and high) based on the severity of the initial reaction and, in some cases, taking into account the time elapsed since that reaction. The level of risk of recurrence then determines the precautions to be taken when reintroducing *penicillin* or administering another beta-lactam (e.g., taken as usual, with precautions, or avoided).
 - Low risk of recurrence of a non-severe reaction: This category includes individuals who have experienced isolated, non-severe skin rashes of the urticarial or maculopapular type. If the immediate reaction is recent (five years or less), the risk of recurrence is higher, requiring a more structured approach. If this isolated skin reaction is delayed, the time since the reaction does not influence clinical management.
 - Moderate risk of recurrence of a severe reaction: This category includes individuals who have experienced moderate anaphylactic symptoms or a delayed skin reaction with criteria indicating severity, requiring a more supervised and safer reintroduction of beta-lactams.
 - High risk of recurrence of a very severe reaction: This group includes individuals with a history of life-threatening reactions (e.g., anaphylactic shock requiring intubation, DRESS, TEN/SJS, AGEP).
- f. **Risk of cross-reactions:** The 2017 works already addressed in depth the risks of cross-reactions between beta-lactams. The update of the systematic review, incorporating data published since 2019, confirms the robustness of the previous results. The conclusions of Picard et al. (2019) remain unchanged: the risk of cross-reactions depends mainly on the similarity of the molecular structure (e.g., R1 side

chains). Cephalosporins with chains different from *penicillins*, as well as carbapenems, have a lower risk of cross-reactions. The inclusion of fifth-generation cephalosporins in the updated molecular modeling allows ceftobiprole and ceftozolane—which were absent from the 2017 analysis—to be classified with cephalosporins whose side chains differ from those of *penicillins* and whose risk of cross-reactions is much lower.

Standardize communication of drug allergies across the healthcare network to optimize information sharing

Updating medical records is crucial to accurately reflect a person's allergy status after a reassessment. However, although the issue of integrating allergy data was raised as early as 2017, eight years later, allergies remain absent from the Dossier santé Québec. In the absence of this essential integration, transitional practices—such as providing a written document to the person concerned—remain necessary. Active patient involvement, clear communication, rigorous documentation, and a proactive educational approach are fundamental to improving practices and ensuring the safe management of drug allergies. However, this approach highlights the persistent limitations of the Quebec system in terms of structured and systematic information sharing.

The form for reporting a new drug allergy (AH-707), although relevant and standardized in 2017 to facilitate the sharing of information on new drug allergies, remains little used and unevenly adopted in the Quebec healthcare system, which limits its effectiveness, particularly in outpatient settings and with allergologists.

More effectively refer people at risk to relieve pressure on allergology services

The decision to refer a person to an allergologist is based on the severity and type of previous allergic reaction and requires a thorough clinical assessment to determine the best follow-up and management strategy. In general, the referral criteria remain similar to those established in 2017, although some changes have been made to better align with the criteria of the Centre de répartition des demandes de services. This standardization also aims to optimize access to specialized services, in a context where wait times for immunology consultations, as presented in the Quebec government's tableau de bord, can be significant depending on the region and the clinical priority assigned. Although referral mechanisms to specialized services the Centre de répartition des demandes de services in Quebec still have certain limitations, the specialized service access forms of this Centre and the conseil numérique have been put in place to promote interprofessional collaboration, prioritize urgent cases, and improve outpatient access to specialized consultations.

Issues raised during the works

The issues related to the adoption of clinical practices for the assessment and management of *penicillin* allergies remain largely the same as in 2017, and the practical implementation of changes remains difficult. There are many obstacles, reflecting the complexity of the Quebec healthcare system and the diversity of clinical contexts. The following organizational issues were identified, echoing those reported in 2017:

- Knowledge about beta-lactam allergies needs to be updated and fears dispelled in order to limit the overestimation of false *penicillin* allergies and to support “delabelling”;
- The lack of staff and limited access to allergology services in several regions of Quebec, which hinder the optimal management of *penicillin* allergies, particularly in complex or severe cases;
- The lack of standardized protocols, of recognition of the skills of clinicians who are not specialized in allergology, and of regulatory framework hinders the deployment of oral challenge tests in primary care;
- Suboptimal sharing of allergy-related information within the healthcare system.

Recommendations and clinical tools

At the end of the works and following an iterative process with the members of the consultative committee, during which scientific data, information and recommendations drawn from the literature consulted, contextual elements and the perspectives of various stakeholders consulted were triangulated, a series of clinical recommendations were formulated. These recommendations, presented in the main body of the report and summarized in the associated clinical tools, will also be gradually incorporated into all of INESSS's guides for optimal use of antibiotic therapy.

Conclusions

Without replacing clinical judgment, updating clinical recommendations and tools should optimize practices related to the assessment and management of individuals who are allergic or presumed to be allergic to *penicillins* by providing clear and nuanced guidelines to better guide therapeutic decisions. Updating the recommendations will also promote standardization of practice across the province by reducing unnecessary therapeutic restrictions and promoting optimal use of beta-lactams.

In 2017, INESSS recommended a series of actions to structure documentation, strengthen clinical knowledge, and support the training of healthcare professionals in order to improve the quality and safety of care. However, these recommendations have not been fully implemented. Beyond the active dissemination of recommendations and clinical tools, the buy-in of the health professionals concerned will depend on the implementation of concrete solutions adapted to the Quebec context, the success of which could be measured in particular by a decrease in prescriptions of antibiotics as

substitutes for *penicillin* in people who are allergic or presumed to be allergic, and an increase in provocation tests carried out in primary care.

To this end, it is suggested that the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) implement the INESSS recommendation made in 2017 concerning the integration of the “ Allergie et intolérance ” section into the Dossier santé Québec.

It is also worth considering that:

- Santé Québec, healthcare institutions, family medicine groups, and medical or nursing clinics integrate new clinical tools on *penicillin* allergies into their protocols, particularly by adding links to the INESSS tool and the standardized AH-707 form, and update their internal tools in accordance with the new recommendations;
- educational institutions update their programs to better equip future clinicians to identify individuals at low risk of severe allergic reactions, and incorporate the updated INESSS clinical tool on suspected *penicillin* allergies into relevant courses;
- professional orders, federations, and associations promote the adoption of INESSS clinical tools among their members, particularly through their usual communication channels, continuing education activities, or by including links to these tools on their websites.

SIGLES ET ACRONYMES

| | |
|--------|---|
| AAAAI | American Academy of Allergy, Asthma and Immunology |
| AAIQ | Association des allergologues et immunologues du Québec |
| ACAAI | American College of Allergy, Asthma and Immunology |
| AACODS | Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance |
| AGEP | Acute Generalised Exanthematous Pustulosis |
| AGREE | Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation |
| AMSTAR | Assessment of Multiple Systematic Reviews |
| APSS | Accès priorisé aux services spécialisés |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CRDS | Centre de répartition des demandes de services |
| CSACI | Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology |
| DRESS | Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms |
| ENDA | European Network of Drug Allergy |
| ETS | Évaluation des technologies en santé |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GMF | Groupe de médecine familiale |
| GPC | Guide de pratique clinique |
| IDSA | Infectious Disease Society of America |
| Ig | Immunoglobuline |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations |
| IPS-PL | Infirmière ou infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| INSPQ | Institut national de santé publique du Québec |
| MSSS | Ministère de la Santé et des Services sociaux |
| OPQ | Ordre des pharmaciens du Québec |
| PIPOH | Population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [outcome – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] |
| SJS | Stevens-Johnson syndrome (syndrome de Stevens-Johnson) |
| TEN | Toxic Epidermal Necrolysis (nécrolyse épidermique toxique) |
| WAO | World Allergy Organization |

GLOSSAIRE

Anaphylaxie

Réaction grave et systémique, qu'elle soit médiée ou non par les immunoglobulines E (IgE), qui apparaît rapidement suivant la dégranulation des mastocytes et qui touche plus d'un système du corps humain (p. ex., peau, systèmes gastro-intestinal, respiratoire, cardiovasculaire).

Atopie

Prédisposition personnelle ou familiale de certaines personnes à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, généralement des protéines. Ce terme ne devrait être utilisé que si une sensibilisation IgE dépendante a été documentée par la présence d'anticorps IgE dans le sérum, ou par la présence de tests cutanés positifs (p. ex., l'asthme allergique est une manifestation clinique de l'atopie au même titre que la rhinite allergique et l'eczéma atopique).

Delabeling ou « désétiquetage » d'allergie à une pénicilline

Processus visant à retirer à une personne l'étiquette d'allergie à une *pénicilline* lorsqu'une évaluation médicale montre qu'elle n'est pas réellement allergique. Cela permet de corriger un diagnostic d'allergie erroné, qui peut limiter les options de traitement et entraîner l'utilisation d'antibiotiques moins efficaces, plus coûteux ou associés à un risque accru d'effets indésirables. Ce processus doit être réalisé par des professionnels formés, généralement en allergologie, dans un environnement médical sécurisé.

Désensibilisation médicamenteuse

Induction d'un état temporaire de tolérance à l'égard d'une substance responsable d'une réaction allergique. La désensibilisation médicamenteuse s'applique uniquement en cas d'allergie médiée par les IgE. Elle se fait sous haute surveillance hospitalière et devrait être prise en compte uniquement lorsque le médicament incriminé est indispensable et qu'il n'y a pas d'autres options de traitement efficace disponibles.

Effet nocébo

Symptômes subjectifs sans évidence objective de réaction allergique, tels que prurit cutané sans lésion visible ou sensation subjective de serrement à la gorge.

Éruption maculopapuleuse (EMP)

Éruption cutanée érythémateuse souvent prurigineuse pouvant s'effacer temporairement à la pression et qui est caractérisée par la présence de lésions maculeuses (érythème superficiel sans relief et sans infiltration) ou de lésions papuleuses (lésions localisées du derme, surélevées et sans infiltration). Les deux types de lésions peuvent apparaître de manière isolée chez une personne; lorsqu'elles coexistent, il s'agit alors de lésions maculopapuleuses. Ces lésions peuvent rester séparées les unes des autres ou confluer en larges plaques (coalescence).

Intolérance

Réaction non immunologique attribuable à un effet pharmacologique indésirable exagéré suivant la prise d'une dose très faible ou usuelle d'un médicament et dont les mécanismes d'action sont souvent méconnus.

Para-infectieux

Réaction associée à une infection plutôt qu'à l'antibiotique, pouvant survenir pendant ou peu de temps après l'épisode infectieux.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)

Éruption cutanée érythémateuse rouge vif, œdématiée et associée à de multiples pustules stériles non folliculaires situées principalement dans la région du tronc, du cou et des grands plis. Un état fébrile est fréquemment associé, de même qu'une leucocytose avec neutrophilie. En général, il n'y a pas d'atteinte d'organes internes.

Réactions allergiques médicamenteuses

Réactions imprévisibles non liées à la dose ou à un effet pharmacologique pour lesquelles un mécanisme immunologique clair (c.-à-d. qui provoque la production d'anticorps ou l'activation des cellules T spécifiques, ou les deux) est démontré. Cliniquement, les réactions sont classifiées d'immédiates ou de retardées, en fonction du délai d'apparition en cours de traitement. Les réactions allergiques surviennent après une période de sensibilisation (bien que celle-ci puisse ne pas être évidente cliniquement) et ne comprennent pas uniquement les réactions médiées par les IgE.

Réactions allergiques immédiates (réactions médiées par les IgE ou réactions de type I)

Réactions qui se déclarent généralement en moins d'une heure, mais qui peuvent parfois aller jusqu'à 4 à 6 heures après la prise d'un médicament. Les symptômes typiques comprennent de l'urticaire ou de l'angioœdème ou de l'hypotension ou des bronchospasmes et peuvent mener à une anaphylaxie et, ultimement, à un choc anaphylactique. Les réactions immédiates sont induites par un mécanisme lié aux IgE (de type I, selon la classification de Gell et Coombs).

Réactions allergiques retardées (réactions non immédiates)

Réactions qui peuvent survenir à tout moment à partir d'une heure suivant l'administration d'un médicament, mais apparaissant généralement quelques heures jusqu'à plusieurs jours suivant la prise de l'antibiotique, voire jusqu'à 6 semaines après dans le cas d'un syndrome de DRESS. Ces réactions sont souvent dues à un mécanisme allergique à médiation cellulaire – avec des cellules T (type IV selon Gell et Coombs), avec des symptômes cutanés fréquents comme les éruptions maculopapuleuses. Cependant, des réactions plus graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), le syndrome de DRESS ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), peuvent survenir. Plus rarement, des mécanismes impliquant les IgG ou IgM (types II et III selon Gell et Coombs) peuvent provoquer des atteintes multisystémiques, comme une hépatite, une néphrite interstitielle, une anémie hémolytique ou une maladie sérique.

Réaction idiopathique ou spontanée

Réaction clinique impliquant une activation mastocytaire en l'absence de cause identifiable ou de facteur déclencheur spécifique connu, ce qui complexifie souvent la prise en charge.

Sévère

Dans la nomenclature médicale, le terme *sévère* désigne l'intensité ou la force d'une atteinte, d'un symptôme, d'une douleur, d'un problème médical ou d'une maladie. Il s'agit d'une évaluation subjective ou mesurable. Selon Santé Canada, la sévérité fait référence à l'intensité globale d'un événement spécifique (p. ex., un infarctus du myocarde peut être qualifié de léger, de modéré ou de sévère). Toutefois, l'importance médicale de l'événement peut être relativement mineure, comme dans le cas d'une céphalée sévère¹.

Syndrome de DRESS

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) est un syndrome allergique grave attribuable à un médicament, très souvent caractérisé par une éruption cutanée importante. Il s'agit le plus souvent d'une éruption maculopapuleuse très inflammatoire touchant > 50 % de la surface corporelle. Un œdème facial est souvent associé. Les patients ont typiquement un état général diminué et de la fièvre, et présentent parfois des lymphadénopathies. Le bilan sanguin est souvent caractérisé par une lymphocytose et une éosinophilie marquée. Les patients touchés présentent une atteinte d'au moins un organe interne (le plus souvent, une hépatite).

Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (TEN)

Maladies dermatologiques aiguës et graves, le plus souvent provoquées par une allergie médicamenteuse et caractérisées par la destruction brutale et le détachement de la couche superficielle de la peau (signe de Nikolsky, présence de vésicules ou de bulles) et par l'atteinte des muqueuses (le plus souvent au niveau des muqueuses labiales et orales, mais qui peut également atteindre d'autres muqueuses et se présenter sous forme de conjonctivite, de bronchite, etc.).

Test de provocation

Le test de provocation est considéré comme le test de référence (*gold standard*) pour confirmer ou exclure une allergie, principalement médiée par les IgE, à une substance donnée, comme un médicament. L'administration de l'agent en cause doit être réalisée sous surveillance médicale, soit en une seule dose directe, soit de manière progressive (en 2 ou 3 étapes), en fonction de la situation clinique, de la sévérité de la réaction antérieure et du niveau de confort du clinicien. En général, un intervalle de 30 à 60 minutes est recommandé entre chaque dose, suivi d'une période d'observation de 60 minutes après la dernière administration.

¹ Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie [site Web], disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e2a-fra.pdf.

Urticaire

Lésions dermatologiques de couleur rosée ou rouge, comprenant une élévation de l'épiderme et qui s'accompagne de démangeaisons souvent intenses. Les lésions peuvent s'observer sous forme de papules (≤ 1 cm) et rester séparées les unes des autres ou confluer en larges plaques (≥ 1 cm). Les lésions et les plaques individuelles sont fugaces et changent de forme ou disparaissent en quelques heures (moins de 2 à 3 heures). L'éruption peut être limitée à une seule partie du corps ou s'étendre à plusieurs régions. Une réaction urticarienne médiée par les IgE dure généralement moins de 24 heures au même endroit et se résout généralement sans laisser de trace sur la peau et sans desquamation. Lorsque l'urticaire est plus profonde, les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme. Il s'agit d'un angioœdème ou d'une urticaire sous-cutanée aiguë.

INTRODUCTION

Problématique

L'allergie aux *pénicillines* est l'allergie médicamenteuse la plus fréquemment rapportée. Environ 5 à 10 % de la population se considère comme étant allergique à cette classe d'antibiotiques. Cependant, des études récentes révèlent que plus de 90 % de ces cas ne sont pas de véritables allergies. En réalité, les allergies confirmées à une *pénicilline* sont rares, et moins de 10 % des personnes se croyant allergiques reçoivent un diagnostic confirmé [Macy et Ngor, 2013; Picard *et al.*, 2013]. Ces chiffres sont également repris par de nombreuses sociétés savantes qui font autorité dans le domaine, dont l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) et la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC). Le risque d'allergie confirmée aux *pénicillines* est encore plus faible chez les enfants, avec une fréquence estimée à moins de 6 %, selon une étude québécoise [Mill *et al.*, 2016].

Posé généralement dans l'enfance, le diagnostic d'allergie à une *pénicilline* est la plupart du temps conservé jusqu'à l'âge adulte. La personne se trouve ainsi « étiquetée allergique », souvent à vie, sans aucune autre investigation complémentaire. Lorsqu'une allergie à une *pénicilline* est signalée ou confirmée, le recours à un antibiotique d'une classe différente, généralement moins optimal et associé à plus d'effets indésirables, est souvent la conduite adoptée par des cliniciens non spécialisés en allergologie, et ce, par crainte de récurrence ou de réactions croisées avec les autres bêta-lactamines. En contexte préopératoire ou postopératoire, où les céphalosporines sont fréquemment recommandées comme prophylaxie de première intention, cet enjeu est d'autant plus préoccupant [Bratzler *et al.*, 2013]. C'est pourquoi le retrait de l'étiquette d'allergie aux *pénicillines* (« *delabeling* ») est de plus en plus préconisé par de nombreuses organisations professionnelles, dont la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique [Jeimy *et al.*, 2020], la Société canadienne de pédiatrie [Wong *et al.*, 2020], Choisir avec soin Canada², l'American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology [Khan *et al.*, 2022b] ainsi que l'Infectious Disease Society of America [Collins *et al.*, 2020].

Contexte de l'amorce des travaux

De manière à pouvoir aider les professionnels de la santé non spécialisés en allergologie à mieux gérer les risques attribués aux allergies aux *pénicillines*, l'INESSS a réalisé, en 2017-2019, deux revues systématiques avec méta-analyse, combinées à une analyse des propriétés physicochimiques des différentes bêta-lactamines, pour déterminer les risques de réactions croisées aux céphalosporines et aux carbapénèmes chez les personnes ayant une allergie confirmée aux *pénicillines*. Les résultats ont été publiés dans un journal révisé par les pairs en 2019 [Picard *et al.*, 2019]. Ce travail a notamment servi d'assise à la rédaction d'un avis et de deux outils cliniques [INESSS, 2017a;

² <https://choisiravecsoin.org/>.

2017b]. À cette époque, l'accent avait été mis sur l'adoption de recommandations prudentes qui visaient une utilisation plus restrictive des céphalosporines. Depuis la publication des travaux, l'expérience des cliniciens sur le terrain, ainsi que leur compréhension des allergies aux bêta-lactamines et des risques de réactions croisées, a grandement évolué. La position de l'AAAAI/ACAAI – élaborée notamment à la lumière des revues systématiques avec méta-analyses de l'INESSS – démontre désormais un nouveau consensus sur l'acceptabilité d'un risque absolu de 0,1 % pour une réaction de prime abord non sévère cliniquement [Khan *et al.*, 2022a].

Face aux récentes recommandations internationales plus libérales, des cliniciens ont soulevé des enjeux et des préoccupations auprès de l'INESSS qui ont poussé l'Institut à réviser le contenu de ses outils cliniques et de ses recommandations publiés en 2017. Ces travaux de mise à jour s'inscrivent dans la volonté de l'Institut de formuler des recommandations actuelles et en cohérence avec les plus récentes données scientifiques et tendances en matière de bonne pratique, notamment en antibiogouvernance.

Objectifs

Les objectifs de ces travaux étaient de :

- sensibiliser et mobiliser les professionnels de la santé, en particulier ceux qui ne sont pas spécialisés en allergologie, à l'importance de réévaluer les allergies déclarées aux *pénicillines* en tenant compte des particularités individuelles et des principes d'antibiogouvernance;
- réduire l'usage non judicieux des antibiotiques alternatifs et contribuer à une utilisation plus appropriée des bêta-lactamines chez les personnes allergiques ou présumées allergiques à une *pénicilline*;
- fournir des ressources cliniques actualisées et contextualisées au Québec sur la conduite à tenir face à une personne qui rapporte un antécédent de réaction allergique à une *pénicilline* afin de rehausser la formation de base des futurs professionnels de la santé et de soutenir la formation continue;
- favoriser une approche intégrée et ciblée des interventions à valeur ajoutée et renforcer la pertinence clinique des interventions en facilitant l'identification des personnes à faible risque pouvant bénéficier d'une réintroduction sécuritaire des bêta-lactamines;
- déterminer les facteurs facilitants et les barrières à l'implantation des recommandations afin d'en faciliter la mise en œuvre.

Livrables

- Rapport Guides et normes;
- Mise à jour des outils cliniques publiés en 2017;
- Mise à jour des algorithmes spécifiques associés à plusieurs guides d'usage optimal en antibiothérapie.

Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des travaux en raison de la portée du mandat initial ou encore parce que des travaux complémentaires ont été effectués en parallèle ou antérieurement par l'INESSS :

- Revue de la littérature sur les aspects physiopathologiques des réactions allergiques;
- Revue de la littérature sur les meilleures stratégies de documentation et de partage d'information concernant les réactions allergiques médicamenteuses entre les différents professionnels de la santé;
- Revue de la littérature scientifique sur la perspective des patients;
- Recommandations sur les aspects opérationnels, l'organisation des soins et services, les stratégies de mise en œuvre, y compris les aspects liés à l'implantation et au déploiement des nouvelles recommandations;
- Revue de littérature scientifique en économie, analyse économique et d'impact budgétaire à l'égard de l'application des nouvelles recommandations ou des coûts liés au retrait de l'étiquette d'allergie à une *pénicilline* (« *delabeling* »);
- Réactions allergiques aux céphalosporines ou carbapénèmes ou toutes autres réactions allergiques propres à un antibiotique autre que les *pénicillines*.

Certaines considérations ou certains enjeux en lien avec ces aspects exclus ont toutefois été relevés au cours de l'analyse de la littérature grise ainsi que des consultations auprès des différentes parties prenantes et font l'objet de certaines pistes d'amélioration.

1 CADRE D'ÉVALUATION ET MÉTHODOLOGIE

Dans l'optique d'atteindre les objectifs anticipés par les présents travaux, l'évaluation s'est concentrée autour de la question décisionnelle suivante :

Les pratiques cliniques concernant l'évaluation des personnes rapportant un antécédent, suspecté ou confirmé, d'allergie à une pénicilline – notamment en ce qui a trait à la gestion des risques de réactions croisées et au choix de l'antibiothérapie – ont-elles évolué depuis les travaux de 2017 et les revues systématiques avec méta-analyses publiées dans un journal révisé par les pairs en 2019?

Les **dimensions populationnelle et clinique** sont au cœur de la présente évaluation. Des considérations organisationnelle, économique et socioculturelle ont également été prises en compte, de même que les enjeux environnementaux et éthiques, mais sans toutefois faire l'objet d'une analyse approfondie.

1.1 Cadre d'évaluation

Les aspects du cadre d'évaluation ont été formulés, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH³.

| | |
|--|--|
| Population d'intérêt | Adulte ou enfant présumé allergique aux <i>pénicillines</i> |
| Intervention évaluée | Évaluation et stratification du risque (véritable allergie, récurrences, réactions croisées) : <ul style="list-style-type: none">▪ gestion du risque et conduite thérapeutique▪ suivi et consultation en médecine spécialisée |
| Contexte/milieu d'utilisation | Clinique (médicale, soin infirmier, dentisterie, podiatrie), groupe de médecine familiale, guichet d'accès à la première ligne, milieu carcéral, soins et services de proximité/milieu communautaire, hôpital |
| Objectifs poursuivis par l'intervention | Prévention, diagnostic, traitement |
| Porteurs de l'intervention | Médecins, infirmières, pharmaciens, spécialistes non allergologues, dentistes, podiatres |

³ **PIPOH** (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

1.2 Méthodologie sommaire

Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour formuler des recommandations sur la démarche clinique, la conduite thérapeutique, le suivi et la référence en médecine spécialisée, et ce, de façon à couvrir plus en profondeur **deux** des cinq dimensions de l'énoncé de principes, à savoir les **dimensions populationnelle⁴ et clinique⁵**. Des considérations organisationnelles, économiques et sociétales ont aussi été prises en compte au cours des travaux, mais aucune question d'évaluation n'a été formulée. Les aspects considérés à l'égard de ces dimensions sont décrits à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 1 Questions d'évaluation par dimension en soutien au jugement de valeur

| DIMENSION | QUESTIONS D'ÉVALUATION |
|--|--|
|  Populationnelle | <ul style="list-style-type: none">▪ Quel est le tableau clinique d'une personne qui se présente avec un antécédent de réactions allergiques aux <i>pénicillines</i>, notamment :<ol style="list-style-type: none">1) le statut de l'allergie (confirmé ou soupçonné)?2) l'antibiotique de la classe des <i>pénicillines</i> pouvant être en cause?3) le type de réaction rapportée (immédiate ou retardée)?4) le délai depuis la réaction présumée allergique?5) les antécédents ou symptômes rapportés par la personne?6) la sévérité de la réaction antérieure (p. ex., atteinte cutanée isolée non sévère ou présence de critères de gravité)?▪ Quels sont les principaux facteurs de risque associés au développement d'une allergie à une <i>pénicilline</i> qui pourraient avoir un impact réel sur la prise en charge clinique?▪ Quelles sont les conséquences associées à la réadmission d'une bêta-lactamine chez des personnes ayant un antécédent de réaction allergique à une <i>pénicilline</i>. |

⁴ Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population dans un souci d'équité.

⁵ Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères.

| DIMENSION | QUESTIONS D'ÉVALUATION |
|--|---|
| <div data-bbox="263 959 402 1085" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="285 1121 383 1150">Clinique</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon l'état actuel des connaissances scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> 1) le risque absolu de réactions croisées chez les personnes ayant une allergie confirmée aux <i>pénicillines</i> est-il semblable à ce qui avait été établi en 2019 pour : <ul style="list-style-type: none"> a) les céphalosporines dont les propriétés physicochimiques et structurales sont similaires, ou différentes aux <i>pénicillines</i>? b) les carbapénèmes (imipénem, méropenem et ertapénem)? ▪ À la lumière des recommandations cliniques publiées depuis 2017, quelles sont les précautions à prendre pour l'administration d'une bêta-lactamine lorsque : <ul style="list-style-type: none"> 1) les éléments de l'histoire clinique sont : <ul style="list-style-type: none"> a) flous, peu convaincants ou non suggestifs d'une réelle allergie aux <i>pénicillines</i>? b) suggestifs d'une réaction allergique de type immédiat – médiée par les IgE? c) suggestifs d'une réaction allergique de type retardé? 2) la réaction antérieure allergique ou présumée allergique face aux <i>pénicillines</i> (immédiate ou retardée) était suggestive d'une réaction : <ul style="list-style-type: none"> a) non sévère (p. ex., atteinte cutanée isolée sans signe de gravité ni atteinte systémique)? b) sévère (en présence d'un ou de plusieurs critères de gravité)? c) très sévère (p. ex., choc anaphylactique ou DRESS)? d) récente ou lointaine? ▪ Quels sont les facteurs qui influencent la décision de réintroduire ou non une bêta-lactamine et quelles sont les conditions de réadministration chez une personne allergique ou présumée allergique aux <i>pénicillines</i> (p. ex., sévérité et type de la réaction antérieure, délai depuis la réaction, nécessité clinique de l'utilisation d'une bêta-lactamine, disponibilité d'une référence en allergologie, niveau d'aisance du clinicien pour les tests de provocation et choix de la personne concernée)? ▪ Quelle est la performance des calculateurs de risque d'allergies aux <i>pénicillines</i>, validés dans une population occidentale (p. ex., sensibilité, spécificité, aire sous la courbe, valeur prédictive positive et négative [VPP-VPN])? ▪ En quoi les pratiques cliniques optimales au regard du suivi des personnes ayant des antécédents allergiques (suspectés ou confirmés) à une <i>pénicilline</i> et des critères d'orientation vers les services spécialisés en allergie ont-elles évolué depuis 2017? |

Mobilisation des savoirs : La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Type de revue de la littérature : Revues systématiques, selon les normes de l'INESSS, de guides de pratiques cliniques (GPC), de lignes directrices et de positions d'autres organisations. Revues narratives pour documenter certains aspects des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle, et des considérations éthiques et environnementales ciblées.

Bases de données consultées et années : MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews dans Ovid), CINAHL (EBSCO). De 2019 à 2024, et vigie jusqu'en avril 2025 (pour les GPC, les lignes directrices et les positions à partir de 2020).

Autres sources de données : Une recherche de la littérature grise a également été effectuée en consultant les sites Internet de sociétés savantes spécialisées en allergologie, en infectiologie et en toute autre spécialité médicale où des bêta-lactamines peuvent être prescrites, de même que des agences d'évaluation des technologies de la santé. Enfin, les références des publications retenues ainsi que les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été consultés afin de repérer toute autre publication scientifique jugée pertinente. Les parties prenantes ont également été appelées à nous informer de toute publication qui leur semblerait pertinente. Une vigie informationnelle a été effectuée jusqu'en avril 2025.

Consultation de parties prenantes : Un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet pour recueillir, notamment, des savoirs expérientiels et des perspectives populationnelle, clinique et organisationnelle, puis apprécier la littérature scientifique de même que les pratiques d'autres territoires. Les spécialités et expertises représentées étaient : l'allergologie, la microbiologie-infectiologie, la pédiatrie, l'obstétrique et gynécologie, la médecine familiale et la pharmacie (communautaire ou en établissement). Des lecteurs externes spécialisés en allergologie et en immunologie clinique ont aussi été invités à partager leur perspective en plus d'évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. L'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations cliniques véhiculées au sein de l'outil d'aide à la décision, de même que la pertinence du contenu et la convivialité de ce dernier, ont été appréciées par de futurs utilisateurs qui n'ont pas participé aux travaux. Pour ces travaux de mise à jour, aucun comité de suivi n'a été mis sur pied. De même, le dossier n'a pas été délibéré au sein du comité délibératif permanent – Mode d'intervention en santé en raison de la nature de ce dernier (guides et normes). Enfin, la perspective de personnes aux prises avec une allergie présumée ou confirmée aux *pénicillines* n'a pas été captée durant la réalisation de ces travaux.

Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur : Les informations colligées dans le cadre des présents travaux, de même que les repères cliniques et recommandations, ont été intégrées au sein d'une analyse sommaire ancrée dans l'[Énoncé de principes et fondements éthiques](#) de l'INESSS. Basé sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve tenant compte des données scientifiques, des recommandations des guides de pratiques cliniques retenus, d'éléments contextuels et de perspectives de parties prenantes consultées, des propositions de repères cliniques clés et des recommandations ont été présentées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont été invités à les bonifier, à les modifier ou à en suggérer de nouvelles. Pour être retenues, elles devaient obtenir un appui favorable d'au moins 80 % des membres. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que de futurs utilisateurs n'ayant pas participé aux travaux.

2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Depuis la publication initiale de l'INESSS en 2017, les directives concernant l'utilisation des bêta-lactamines chez une personne qui rapporte un antécédent d'allergie à une *pénicilline* ont évolué, passant d'une approche prudente à une meilleure acceptation des risques liés à leur réintroduction. Dans les présents travaux, l'accent a été mis sur :

- une approche individualisée reposant sur une stratification du risque, tenant compte de trois éléments clés : la probabilité d'une véritable allergie à une *pénicilline*, le risque de récurrence lors d'une réexposition ainsi que le risque de réactions croisées avec une autre bêta-lactamine;
- l'utilisation de la règle PEN-FAST ou du Critère 1-1-1 pour guider les décisions cliniques;
- l'utilisation du test de provocation directe sans test cutané au préalable chez les personnes à faible risque (adultes, enfants, personnes enceintes avec des antécédents d'atteintes cutanées isolées non sévères – principalement si la réaction remonte à plus de cinq ans), permettant une réintroduction plus simple et rapide de la *pénicilline* en cause;
- des modalités de réintroduction d'une bêta-lactamine plus précises et élaborées selon les antécédents allergiques, le type de réaction rapportée, le délai écoulé depuis l'épisode présumé allergique ainsi que le risque de réactions croisées avec la bêta-lactamine ciblée.

Les situations cliniques nécessitant une consultation en allergologie ont été affinées et décrites selon la sévérité de la réaction antérieure et la nécessité d'utiliser une bêta-lactamine. La section ci-dessous présente l'information extraite de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle et le savoir expérientiel des parties prenantes consultées. Au terme de la triangulation, des données, l'information et les recommandations cliniques proposées dans la refonte complète de l'outil clinique et de l'algorithme décisionnel sont présentées dans les encadrés bleus et jaunes respectivement. Il est à noter que plusieurs sections ont été bonifiées par l'information publiée dans les travaux précédents de l'INESSS sur les allergies aux *pénicillines*.

2.1 Évaluation : éléments clés de l'histoire clinique à documenter

Le « désétiquetage » de l'allergie à une *pénicilline* est devenu une priorité dans les lignes directrices les plus récentes, car de nombreuses personnes étiquetées comme allergiques ne le sont pas réellement. Selon les données les plus récentes, environ 90 % des personnes avec une mention d'allergie à une *pénicilline* peuvent en fait tolérer les bêta-lactamines.

À l'instar des travaux de l'INESSS en 2017, les lignes directrices recommandent activement l'évaluation des antécédents d'allergie afin de différencier une véritable allergie d'une intolérance ou d'une fausse déclaration, évitant ainsi des restrictions thérapeutiques inutiles. D'après les documents consultés, l'évaluation doit débuter par une anamnèse détaillée et individualisée portant sur la réaction allergique présumée, la chronologie des événements et les symptômes rapportés. Cette démarche permet d'identifier le type (immédiate ou retardée) et la sévérité de la réaction afin de stratifier les personnes selon leur risque réel d'allergie. Selon les conclusions de certains auteurs, plusieurs éléments cliniques importants peuvent aider à clarifier l'historique d'une réaction présumée allergique face aux *pénicillines* [Khan *et al.*, 2022b; ASCIA, 2020; Broyles *et al.*, 2020b; Jeimy *et al.*, 2020] :

- si l'allergie a été documentée par un professionnel de la santé ou si elle est autodiagnostiquée;
- le nom de l'antibiotique soupçonné, l'indication et la voie d'administration;
- les symptômes et les types de manifestations cliniques obtenus (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée, fièvre inexplicée, éruption cutanée, angioœdème, difficulté respiratoire);
- la chronologie précise des événements :
 - le délai entre la prise de l'antibiotique et l'apparition des symptômes – le nombre de doses avant l'apparition de la réaction;
 - la durée des symptômes ou de la réaction;
 - le nombre d'années écoulées depuis la réaction présumée allergique : sachant que – pour les réactions immédiates – plus l'allergie est ancienne, plus la probabilité que la personne soit encore allergique diminue;
- si des soins médicaux ont été demandés aux urgences ou auprès d'un médecin et quel était le traitement administré pour contrer la réaction;
- si d'autres expositions potentielles au même antibiotique ont été documentées sans réaction allergique.

Les investigations supplémentaires dépendent généralement du type et de la sévérité de la réaction. En fonction de l'histoire clinique et des symptômes présentés, il existe des approches diagnostiques et des modalités de prise en charge distinctes pour une réaction immédiate ou retardée à une *pénicilline*.

2.1.1 Statut allergique – confirmé ou soupçonné

Très peu de documents abordent spécifiquement l'importance de préciser le statut allergique. Cependant, ceux qui le font insistent sur son rôle crucial, soulignant que l'évaluation précoce du statut allergique est essentielle pour prévenir les erreurs, optimiser les traitements et assurer une prise en charge sécuritaire [ASCIA, 2020; Broyles *et al.*, 2020b].

Si l'allergie est confirmée par un allergologue, la prise en charge est généralement plus simple. Cela permet notamment d'orienter l'évaluation clinique plus rapidement et d'ajuster les solutions thérapeutiques alternatives en fonction de la sévérité de la réaction antérieure afin d'éviter une exposition à un antibiotique potentiellement risqué. Si l'allergie est soupçonnée, cela signifie que la personne signale une réaction sans avoir bénéficié de tests diagnostiques, tels que des tests cutanés ou un test de provocation. Cette suspicion repose généralement sur des expériences personnelles, des symptômes perçus après la prise de l'antibiotique ou des antécédents familiaux. Dans la majorité des cas, l'allergie est consignée dans le dossier médical de la personne uniquement sur la base de ses déclarations. Selon les conclusions des auteurs, une allergie soupçonnée n'est donc pas un diagnostic certain et nécessite une exploration approfondie pour déterminer son authenticité et distinguer une vraie allergie d'une simple intolérance ou d'un effet indésirable afin d'éviter des restrictions inutiles dans le choix des antibiotiques.

La démarche d'évaluation du statut allergique demeure globalement semblable à celle proposée en 2017, bien que certaines précisions y aient été ajoutées afin de mieux encadrer sa compréhension. Selon les parties prenantes consultées, lorsqu'une allergie est confirmée par un allergologue – peu importe la méthode utilisée –, celui-ci documente généralement les résultats dans le dossier médical et fournit des consignes claires concernant la réintroduction éventuelle d'une bêta-lactamine. Il a également été souligné que certaines allergies peuvent s'atténuer ou disparaître avec le temps, ce qui justifie une réévaluation allergologique lorsque les tests datent de plus de cinq ans afin d'éviter le maintien injustifié d'une mention d'allergie. Par ailleurs, dans certaines situations, notamment chez les nouveaux arrivants, les allergologues rapportent qu'il peut être pertinent de reprendre l'évaluation d'une allergie aux *pénicillines* depuis le début, même en présence d'un test cutané antérieur positif, puisque dans la majorité des cas l'allergie n'est pas véritable. En effet, il a été rapporté qu'il est courant dans certains pays d'effectuer un test cutané à la *pénicilline* avant une première exposition, même en l'absence d'antécédent de réaction. Cette pratique, bien qu'ayant pour but de prévenir les réactions allergiques, peut entraîner des résultats faussement positifs, surtout lorsque la probabilité prétest est faible. Ces faux positifs peuvent mener à une étiquette erronée d'allergie, incitant les cliniciens à éviter les *pénicillines* à tort. Selon les commentaires recueillis, ces situations demeurent toutefois relativement rares en pratique clinique.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découle le constat suivant :

- Dans certaines situations, malgré un test cutané positif antérieur, il est parfois plus fiable de stratifier le niveau de risque selon la sévérité de l'histoire initiale rapportée par la personne, en s'appuyant sur le jugement clinique pour orienter la prise de décision.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Si l'allergie aux *pénicillines* est :

- **confirmée** par un allergologue, les recommandations du médecin pour la réintroduction d'une bêta-lactamine **devraient** être suivies. Une réévaluation **pourrait** être utile si le test a été réalisé il y a plus de cinq ans – particulièrement si la réaction allergique était non sévère;
- **soupçonnée**, p. ex., si une personne rapporte une histoire d'allergie aux *pénicillines* n'ayant jamais été confirmée par des tests diagnostiques ou s'il y a dans le dossier le formulaire AH-7071 sans investigation en allergologie, l'évaluation **devrait** être continuée.

2.1.2 Identification de l'antibiotique pouvant être en cause

Tout comme l'INESSS en 2017, les récentes recommandations cliniques abordent également l'importance d'identifier précisément l'antibiotique suspecté et sa voie d'administration lors de l'évaluation d'une allergie médicamenteuse [AAAAI, 2023; Jeimy *et al.*, 2020]. Identifier l'antibiotique exact permet notamment de déterminer à quelle famille il appartient et si une réaction croisée avec d'autres antibiotiques de la même classe est possible. Le type d'antibiotique en cause peut également aider à orienter le diagnostic et à distinguer une vraie allergie d'un effet indésirable.

La voie d'administration peut également apporter des informations pertinentes et aider à orienter le diagnostic. L'idée selon laquelle l'administration par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) présente généralement un risque plus élevé de provoquer une réaction allergique que la voie orale repose sur une combinaison de données cliniques, de savoirs expérientiels et de quelques séries de cas, ou d'études de cohortes présentant plusieurs limites inhérentes au devis. L'application topique peut quant à elle entraîner des réactions locales, mais celles-ci sont rarement systémiques [Brockow *et al.*, 2023]. Selon les commentaires recueillis, les *pénicillines* sont principalement administrées sous forme orale (p. ex., amoxicilline) ou injectable (p. ex., pénicillines G). Il n'existe pas de forme topique (crème, pommade, gel) de *pénicilline* disponible au Canada, et les administrations par voie IM sont très rares.

D'après l'expérience de parties prenantes consultées, l'identification de l'antibiotique en cause permet également de déterminer si d'autres expositions potentielles au même antibiotique ou à un autre de la même classe ont été documentées sans réaction allergique. Dans la pratique clinique, il est généralement admis que si une personne a repris le même antibiotique après un épisode rapporté comme allergique, sans présenter de réaction, l'hypothèse d'une véritable allergie est écartée, et l'antibiotique peut être prescrit. En revanche, la tolérance à un autre antibiotique de classe des *pénicillines* n'est pas systématiquement interprétée comme une preuve d'absence d'allergie à la

molécule initialement suspectée. Par exemple, une personne allergique à la pipéracilline-tazobactam pourrait tolérer l'amoxicilline.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découle le constat suivant :

- L'administration par voie intraveineuse pourrait comporter un risque plus élevé de provoquer une réaction allergique que la voie orale, selon l'expérience clinique, mais les données probantes restent limitées.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Depuis l'épisode dit allergique, si la personne a repris, sans problème ni réaction :

- le même antibiotique :
 - toutes les bêta-lactamines **pourraient** être prescrites de manière usuelle, sans précaution particulière;
 - les dossiers médicaux **devraient** être mis à jour;
 - l'étiquette d'allergie **devrait** être retirée, si applicable;
 - la personne concernée ou un membre de la famille **devrait** être informé et éduqué sur l'absence d'allergie véritable et sur la sécurité d'utiliser ces médicaments au besoin;
- un autre antibiotique de la classe des *pénicillines* :
 - l'évaluation **devrait** être continuée puisque cela n'exclut pas la possibilité d'une allergie à l'antibiotique en cause, p. ex., une personne allergique à la pipéracilline-tazobactam pourrait tolérer l'amoxicilline.

2.1.3 Tableau clinique non suggestif d'une véritable allergie à une *pénicilline*

Comme mentionné précédemment, d'après les données actuelles véhiculées par de nombreuses sociétés savantes, près de 90 % des personnes considérées comme allergiques aux *pénicillines* ne le sont pas réellement [Copaescu *et al.*, 2024; AAAAI, 2023; Copaescu *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020]. Cette classification erronée entraîne une exclusion de ces antibiotiques, ce qui réduit les options thérapeutiques disponibles. Les solutions alternatives ainsi privilégiées peuvent s'avérer moins efficaces et être associées à un taux plus élevé d'échec thérapeutique, entraîner davantage d'effets indésirables (notamment gastro-intestinaux), augmenter le risque de diarrhées associées à *Clostridioides difficile* et favoriser le développement ainsi que la

propagation de bactéries résistantes, contribuant à l'antibiorésistance. Le nombre élevé de fausses allergies, notamment chez les enfants, s'explique par divers facteurs. Il est donc crucial d'identifier rapidement, selon les sources consultées, les éléments de l'histoire clinique peu compatibles avec une véritable allergie, souvent liés à d'autres causes, afin d'éviter un diagnostic inexact et une éviction inutile des *pénicillines* [Srisuwatchari *et al.*, 2023].

Prévalence élevée des éruptions cutanées non allergiques : Selon la plupart des documents analysés, et en cohérence avec l'expérience des parties prenantes consultées, de nombreuses éruptions cutanées attribuées à une allergie sont en réalité d'origine infectieuse [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Broyles *et al.*, 2020b; Jeimy *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020]. En effet, certaines infections virales ou bactériennes, associées à la prise d'un antibiotique comme l'amoxicilline, peuvent provoquer des éruptions cutanées, donnant à tort l'impression d'un lien de cause à effet avec l'antibiotique. Dans la population pédiatrique, il est rapporté que les éruptions maculopapuleuses qui apparaissent sous antibiothérapie peuvent être, dans 95 % des cas, liées à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires [Srisuwatchari *et al.*, 2023]. En raison des similitudes des symptômes et des signes cliniques (p. ex., prurit, rougeur), les éruptions cutanées para-infectieuses peuvent donc être très difficiles à distinguer d'une véritable éruption cutanée de nature allergique. Par prudence ou par manque de connaissances, ces réactions sont parfois interprétées à tort comme une allergie par les parents, et même par certains cliniciens, conduisant ainsi à un diagnostic erroné.

Symptômes souvent non spécifiques ou mal interprétés : En écho à ce que les cliniciens consultés ont rapporté, la majorité des documents analysés mentionne que les symptômes gastro-intestinaux isolés (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) sont des effets indésirables courants des antibiotiques qui peuvent être attribués à tort à une allergie. En pratique, certains troubles digestifs après la prise d'amoxicilline-clavulanate sont parfois attribués à un déséquilibre entre les deux composants. Une proportion plus élevée de clavulanate est associée à une augmentation des effets indésirables tels que nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales, ce qui peut nuire à l'absorption du traitement et perturber la flore intestinale. Lorsqu'ils sont rapportés seuls sans aucune autre manifestation allergique, d'autres symptômes tels que les céphalées [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Savic *et al.*, 2022; BC PACE Group; CDC, 2021; NSHA, 2020], la fatigue [BC PACE Group, 2021; CDC, 2021], l'arthralgie ou la myalgie [Savic *et al.*, 2022], les frissons, les étourdissements, les vertiges ou les palpitations [BC PACE Group, Pano-Pardo *et al.*, 2023; 2021], une vision floue [Wijnakker *et al.*, 2023], un goût étrange ou métallique dans la bouche [ASCIA, 2020] ou encore une forte suspicion de candidose cutanéomuqueuse (muguet) [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Savic *et al.*, 2022] peuvent également être interprétés à tort comme étant une réaction allergique.

Historique flou ou ancien : Lorsque l'événement supposé allergique s'est produit il y a plusieurs mois ou années, il est parfois difficile pour la personne de se souvenir clairement des détails précis (p. ex., symptômes, délai d'apparition, sévérité de la réaction). Chez les enfants, l'évaluation clinique est d'autant plus complexe puisqu'ils ont

parfois du mal à exprimer précisément leurs symptômes selon les perspectives recueillies. Cette difficulté peut conduire à une interprétation erronée des manifestations cliniques observées et à une attribution injustifiée de réaction allergique [Wong *et al.*, 2020]. Par précaution, certains cliniciens préfèrent étiqueter une réaction douteuse comme une allergie pour éviter les risques, même si cela n'est pas confirmé.

Influence des antécédents familiaux ou des croyances : Certaines personnes pensent à tort être allergiques aux bêta-lactamines simplement parce qu'un membre de leur famille l'est. Selon la Société canadienne de pédiatrie, il n'existe aucune preuve que les antécédents familiaux d'allergie aux *pénicillines* augmentent le risque de réaction chez les autres membres de la famille [Wong *et al.*, 2020], une opinion partagée par les cliniciens consultés. En fait, les personnes sans antécédent personnel de réaction, mais qui évitent les bêta-lactamines en raison d'antécédents familiaux d'allergie à une *pénicilline* ou par peur de développer une allergie, présentent un risque équivalant à celui de la population générale [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Wijnakker *et al.*, 2023; Savic *et al.*, 2022; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021; ASCIA, 2020; Jeimy *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020].

Ainsi, lorsqu'il s'agit d'un tableau clinique non évocateur d'une véritable allergie aux *pénicillines*, l'antibiotique présumé responsable – ou toute autre bêta-lactamine – peut être prescrit sans restriction ni précaution particulière. Les allergologues consultés ont indiqué qu'aucune évaluation ou aucun test d'allergie supplémentaire n'est requis dans ce contexte. Toutefois, ils s'assurent d'offrir une éducation adéquate et des explications claires à la personne concernée ou à sa famille afin de justifier le retrait de l'étiquette d'allergie du dossier médical. Selon les parties prenantes consultées, une meilleure reconnaissance des éruptions cutanées para-infectieuses, combinée à une sensibilisation des cliniciens et des parents aux véritables symptômes et signes d'allergie, pourrait contribuer à diminuer la fréquence des fausses étiquettes d'allergie aux *pénicillines*.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- Les personnes qui ont des antécédents familiaux d'allergies aux médicaments ne sont pas plus susceptibles de réagir à leur tour aux médicaments en cause.
- L'utilisation d'antibiotiques alternatifs (p. ex., macrolides, fluoroquinolones, clindamycine, vancomycine, carbapénèmes) peut être moins efficace et associée à un taux plus élevé d'échec thérapeutique, entraîner davantage d'effets indésirables (p. ex., gastro-intestinaux), augmenter les diarrhées associées à *Clostridioides difficile* et favoriser le développement et la propagation de bactéries résistantes.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Dans les situations suivantes :

- antécédent basé uniquement sur une allergie familiale aux *pénicillines*;
- symptômes gastro-intestinaux isolés (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée);
- autres symptômes non spécifiques (p. ex., maux de tête, fatigue, frissons, majoration de la fièvre).

Le clinicien **devrait** :

- prescrire les bêta-lactamines de manière usuelle;
- retirer l'étiquette d'allergie aux *pénicillines* du dossier médical;
- informer et éduquer la personne concernée ou sa famille sur l'absence d'allergie véritable et sur la sécurité d'utiliser ces antibiotiques au besoin.

2.1.4 Facteurs de risque important associés au développement d'une allergie à une *pénicilline*

Peu de documents consultés abordent de façon détaillée les facteurs de risque associés à une véritable allergie aux *pénicillines*. La plupart des facteurs de risque identifiés en 2017 demeurent donc pertinents. Toutefois, les allergologues ont évoqué l'importance de recentrer l'attention des cliniciens non spécialisés en allergologie sur les facteurs ayant un impact réel sur la prise en charge clinique. À la lumière des nouvelles données probantes, un facteur de risque supplémentaire a été mis en évidence et ajouté à la liste : la présence d'une atteinte cutanée sévère survenant après la prise d'amoxicilline dans un contexte de mononucléose.

Selon les lignes directrices australiennes, **une exposition répétée et prolongée à un médicament** peut faciliter le développement des allergies, surtout aux bêta-lactamines. À titre d'exemple, les personnes qui souffrent d'une maladie chronique comme la fibrose kystique ou celles qui présentent des infections multiples en bas âge telles que des otites moyennes aiguës fréquentes sont plus susceptibles d'être aux prises avec une allergie médicamenteuse [ASCIA, 2020]. Selon les commentaires recueillis, il est vrai que les personnes atteintes de fibrose kystique ou celles ayant eu des expositions répétées aux antibiotiques possèdent un risque accru de développer une allergie. Toutefois, ce risque demeure en général assez faible et la prise en charge subséquente ne devrait pas être modifiée.

D'après l'expérience des spécialistes consultés, ce sont surtout les **réactions répétées à un même antibiotique** qui représentent l'un des facteurs de risque les plus significatifs d'une véritable allergie. Même si la réaction la plus récente remonte à plusieurs années, la récurrence des épisodes avec le même agent augmente la probabilité d'une allergie confirmée. Cette situation justifie une vigilance accrue lors de la prescription d'antibiotiques, et une évaluation en allergologie est généralement recommandée. Par ailleurs, il a été précisé que l'atopie ainsi que les allergies alimentaires ne sont pas reconnues comme des facteurs de risque pour le développement d'une allergie médicamenteuse.

D'après l'opinion de certains allergologues, la reconnaissance d'une **atteinte cutanée maculopapuleuse sévère survenant après la prise d'amoxicilline dans un contexte de mononucléose** peut – dans certains cas – révéler une véritable réaction allergique induite par les lymphocytes T. Jusqu'à récemment, ce lien était méconnu, mais une étude récente, parue dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, met en lumière cette nouvelle possibilité [Cox *et al.*, 2024]. L'étude menée par Cox et collaborateurs a analysé une cohorte de 2 066 patients rapportant une allergie à une *pénicilline*. Parmi eux, 23 (1 %) avaient présenté une éruption cutanée après la prise d'amoxicilline dans un contexte de mononucléose. Sur ces 23 patients, près du quart (6/23, soit 26 %) a eu une allergie non immédiate confirmée, y compris des réactions sévères. Ces cas se distinguaient par la présence de critères de gravité lors de la réaction initiale. Bien que cette étude soit la plus vaste sur le sujet, elle n'est pas la seule à établir cette association. Quelques autres études menées au cours des 20 dernières années ont également suggéré une forte probabilité d'allergie induite par les lymphocytes T avérée à l'amoxicilline dans un contexte de mononucléose [Ónodi-Nagy *et al.*, 2015; Descamps *et al.*, 2001]. Ces nouvelles données remettent donc en question l'idée, largement acceptée depuis les années 1980, selon laquelle il est « attendu » de développer une éruption à l'ampicilline lors d'une infection au virus Epstein-Barr (EBV), une idée qui ne correspond plus aux pratiques actuelles.

Étant donné ce changement de paradigme émergent, il est essentiel de sensibiliser les cliniciens œuvrant auprès d'une population adolescente et de jeunes adultes – chez qui la prévalence de la mononucléose est plus élevée – afin d'éviter des complications potentiellement graves lors d'une réexposition à l'amoxicilline. En revanche, les enfants de moins de cinq ans porteurs du virus d'Epstein-Barr ne sont pas concernés par ces recommandations, leur risque de véritable allergie étant considéré comme négligeable.

Certains spécialistes consultés soulignent toutefois l'importance de nuancer l'application clinique de ces nouvelles données. En effet, même si le lien entre la mononucléose et les réactions cutanées à l'amoxicilline est reconnu, la proportion de patients réellement allergiques demeure faible par rapport au nombre d'éruptions cutanées rapportées dans ce contexte. Une vigilance excessive pourrait entraîner une hausse injustifiée des consultations en allergologie.

Tous s'accordent à reconnaître l'existence d'un risque, mais insistent sur la nécessité de se baser principalement sur la sévérité de la réaction pour orienter la prise en charge, plutôt que de surestimer la probabilité d'une véritable allergie.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- L'atopie et les allergies alimentaires ne sont pas des facteurs de risques d'allergie aux médicaments.
- Même si la dernière réaction remonte à plus de cinq ans, des antécédents de réactions (immédiates ou retardées) répétées au même antibiotique peuvent augmenter la probabilité d'une véritable allergie.
- Les éruptions cutanées survenant chez une personne âgée de 5 ans ou plus après la prise d'amoxicilline dans un contexte de mononucléose peuvent être le signe d'une véritable allergie retardée induite par les lymphocytes T – dont certaines réactions peuvent être très sévères (p. ex., DRESS).

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Les facteurs de risque suivants **devraient** être pris en compte lors de l'évaluation d'un patient rapportant un antécédent d'allergie aux *pénicillines* :

- La survenue de réactions répétées au même antibiotique;
- La présence d'une éruption cutanée sévère, telle qu'une éruption maculopapuleuse diffuse et prolongée, survenue sous amoxicilline dans un contexte de mononucléose (notamment chez les adolescents ou les adultes), qui devrait être considérée comme un facteur de risque modéré de récurrence d'une réaction sévère lors d'une nouvelle exposition à l'amoxicilline.

Dans ces cas, une évaluation en allergologie **devrait** être envisagée avant toute future exposition aux *pénicillines*.

2.1.5 Type de réaction allergique et chronologie de la réaction présumée allergique – Critère 1-1-1

La classification de Gell et Coombs répartit les réactions allergiques en quatre catégories (types I, II, III et IV), selon la sévérité, la forme d'action, le délai d'apparition des symptômes et le type d'organe atteint [Coombs, 1962]. Bien que la compréhension des réactions allergiques ait évolué depuis sa création dans les années 1960, cette classification reste une référence, puisqu'elle est encore aujourd'hui la plus simple, la plus enseignée dans la majorité des institutions/universités du Québec et la mieux connue de l'ensemble des professionnels de la santé. L'INESSS l'a d'ailleurs intégré dès les travaux publiés en 2017. Brièvement, les allergies aux bêta-lactamines peuvent entraîner les quatre types de réactions. Les réactions cutanées retardées (type IV) sont

les plus courantes, suivies, dans une moindre mesure, des réactions immédiates (type I). Les allergies de type II (comme l'anémie hémolytique et autres cytopénies) et de type III (notamment la maladie sérique et la vascularite cutanée) surviennent, en règle générale, moins fréquemment [Coombs, 1962].

De l'avis des allergologues consultés, la principale distinction entre les réactions immédiates (type I) et retardées (type IV) repose sur le délai d'apparition des symptômes. Les réactions allergiques immédiates surviennent rapidement après l'exposition, tandis que les réactions retardées prennent généralement plus de 24 heures. De rares réactions immédiates (médiées par les IgE) peuvent toutefois débuter jusqu'à 6 heures suivant la prise d'un médicament par voie orale et survenir après la première dose. La nature des symptômes peut également aider au diagnostic puisque les réactions immédiates impliquent souvent des symptômes systémiques plus graves (p. ex., anaphylaxie), alors que les réactions retardées se manifestent surtout par des atteintes cutanées et plus rarement systémiques.

Tableau 2 Différences principales entre réactions immédiates et retardées

| Critères | Réactions immédiates | Réactions retardées |
|--------------------------------|---|--|
| Mécanisme immunologique | Médiées par les IgE | Médiées par les cellules T |
| Temps d'apparition | Quelques minutes à 1 à 2 heures après l'exposition | Généralement après 3 jours de traitement, parfois quelques jours suivant l'arrêt du traitement |
| Symptômes typiques | Urticaire, angioœdème, anaphylaxie, choc anaphylactique | Éruptions maculopapuleuses, DRESS, SJS/TEN, AGEP |
| Test diagnostique | P. ex., tests cutanés, test de provocation orale | P. ex., tests épicutanés (<i>patch tests</i>) |

AGEP : pustulose exanthématique aiguë généralisée; DRESS : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques; SJS/TEN : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique.

Plusieurs cliniciens consultés ont mis en évidence le fait que, dans leur pratique, ils tentent de clarifier le plus possible si la réaction allergique antérieure rapportée par la personne était de nature immédiate ou retardée puisque la prise en charge et les modalités et conditions de réadministration des bêta-lactamines varient en fonction du type de réaction. Toutefois, selon l'expérience colligée de non-spécialistes en allergologie, il est souvent difficile de différencier ces deux types de réactions, surtout lorsque les symptômes ne sont pas clairement caractéristiques. Il est d'autant plus difficile pour la majorité des personnes de se rappeler précisément la chronologie de leur réaction, surtout si celle-ci a eu lieu il y a plusieurs mois ou années. Par précaution, plusieurs cliniciens non spécialisés classeraient à tort la réaction dans la catégorie la plus préoccupante, soit celle des réactions immédiates selon des avis recueillis.

Afin de faciliter l'identification par les cliniciens des réactions immédiates induites par les IgE, plusieurs ont mentionné utiliser le critère 1-1-1. Initialement validé pour repérer spécifiquement les réactions urticariennes induites par les IgE [Sabato *et al.*, 2021], ce critère peut s'appliquer de manière plus large à l'ensemble des réactions allergiques immédiates d'après les consultations menées auprès de spécialistes en allergologie. Toutefois, son utilisation généralisée n'est pas entièrement validée et doit être interprétée avec prudence, notamment en présence de symptômes systémiques.

Le critère 1-1-1 a été validé dans une étude multicentrique menée en Italie et en Belgique, portant sur 410 personnes ayant présenté une urticaire lors de traitements par bêta-lactamines [Sabato *et al.*, 2021]. Ce critère repose sur trois paramètres cliniques simples :

- **Réaction dans l'heure** : La réaction présumée allergique est apparue dans l'heure suivant l'administration de la première dose de *pénicillines*, ce qui constitue un signe significatif d'une réaction allergique immédiate.
- **Première dose** : La réaction présumée allergique est survenue après l'administration de la première dose de la série de traitements, écartant ainsi les réactions liées à une accumulation progressive du médicament, qui pourraient suggérer une cause non allergique. D'après les commentaires recueillis, ce critère est crucial, car de nombreuses personnes rapportent des réactions apparues rapidement après la prise de l'antibiotique, mais généralement au 10^e jour de traitement.
- **Disparition en moins d'une journée** : La réaction présumée allergique a disparu en moins d'une journée après l'arrêt du traitement. La résolution rapide dans les 24 heures est un indicateur important selon lequel la réaction était directement liée à l'administration de la *pénicilline* en cause, et non à d'autres facteurs (comme une infection).

Les résultats ont montré que les personnes répondant à ces trois critères avaient une probabilité plus élevée d'avoir une véritable allergie, avec une sensibilité et une spécificité de 85 % et de 90 %, respectivement, une valeur prédictive négative de 80 % et une valeur prédictive positive de 90 % [Sabato *et al.*, 2021].

Selon l'avis des spécialistes consultés, les personnes qui remplissent tous les critères 1-1-1 sont considérées comme étant à haut risque d'avoir une véritable allergie immédiate (médiée par les IgE) et nécessitent une vigilance particulière avant d'envisager la réintroduction d'une *pénicilline* ou d'une autre bêta-lactamine. Le critère 1-1-1 est un moyen efficace d'identifier rapidement les antécédents de réactions immédiates, facilitant le diagnostic et aidant les cliniciens à déterminer les actions à entreprendre pour une prise en charge plus sécuritaire. Bien qu'il n'y ait pas de données spécifiques concernant les enfants, il a été mentionné que la règle du 1-1-1 est fréquemment utilisée en pédiatrie pour évaluer la sévérité des réactions allergiques. Dans cette population, où les éruptions cutanées sont courantes, cette règle permet de déterminer rapidement si la réaction était immédiate ou retardée, facilitant ainsi la prise en charge.

Les réactions présumées allergiques ne répondant pas aux critères 1-1-1 sont généralement considérées comme de possibles réactions retardées, dont la majorité s'avère être d'origine para-infectieuse, c'est-à-dire liée à une infection plutôt qu'à l'antibiotique, et pouvant survenir pendant ou peu après l'épisode infectieux.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- Il est souvent difficile de clarifier la chronologie exacte de la réaction et de savoir si celle-ci était de type immédiat ou retardé.
- Si la réaction a débuté plus d'une semaine après la fin du traitement antibiotique, il est hautement improbable que celui-ci soit en cause.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Le Critère 1-1-1 **pourrait** être utilisé comme un moyen efficace pour identifier rapidement les antécédents de réactions immédiates – autant chez les adultes que chez les enfants – et aider à orienter le diagnostic et les modalités de prise en charge.

- Les personnes qui remplissent tous les critères 1-1-1 **devraient** être considérées comme étant à haut risque d'avoir une véritable allergie immédiate (médiée par les IgE).
- Les réactions présumées allergiques ne répondant pas aux critères 1-1-1 **devraient** être considérées comme de possibles réactions retardées.

2.1.6 Délai depuis la réaction présumée allergique

Le temps écoulé depuis une réaction présumée allergique à une *pénicilline* est un facteur déterminant dans la prise de décision clinique. Il est bien établi que les antécédents d'allergie immédiate, en particulier s'ils remontent à plusieurs années, sont généralement associés à un risque réduit de récurrence, notamment en raison du déclin progressif des IgE spécifiques au fil du temps [Trubiano *et al.*, 2017; Romano *et al.*, 2014; AAAAI, 2010; Blanca *et al.*, 1999].

En 2017, dans les travaux antérieurs publiés par l'INESSS sur les allergies, un délai de dix ans était utilisé comme seuil pour évaluer la diminution du risque. Les recommandations actuelles, fondées sur des données probantes et l'évolution des pratiques cliniques, adoptent désormais un seuil de cinq ans. Ce raccourcissement reflète une meilleure compréhension du risque et vise à ajuster les modalités de réintroduction des bêta-lactamines. Selon les lignes directrices canadiennes, américaines

et néerlandaises, les personnes ayant présenté une réaction non sévère il y a plus de cinq ans peuvent généralement bénéficier d'un test de provocation direct sans test cutané préalable. Cette approche est particulièrement recommandée chez les enfants ayant eu des éruptions maculopapuleuses ou chez les adultes sans symptômes sévères ou anaphylactiques. En revanche, pour les réactions survenues dans les 5 dernières années, une évaluation plus prudente est généralement indiquée. Les antécédents de réactions immédiates, même non sévères, nécessitent souvent des tests allergologiques avant toute réintroduction ou l'évitement des *pénicillines* [AAAAI, 2023; Wijnakker *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020]. Le seuil de cinq ans permet ainsi de distinguer les cas où une administration usuelle (sans précaution particulière) ou un test de provocation direct est possible de ceux nécessitant des précautions supplémentaires. Cette approche est appuyée par des outils cliniques comme le score PEN-FAST, qui identifie les personnes à faible risque de véritable allergie [Trubiano *et al.*, 2020b].

Les recommandations révisées, tant canadiennes qu'internationales, préconisent désormais un seuil de cinq ans pour la réadministration des bêta-lactamines, une décision qui a fait l'unanimité auprès des parties prenantes consultées. En pratique, cette approche est toutefois réservée exclusivement aux antécédents de réactions immédiates non sévères selon les perspectives recueillies. Il a été rapporté que, bien que le délai écoulé puisse influencer le risque de récurrence, ce critère temporel n'est pas systématiquement pris en compte dans les cas de réactions sévères ou très sévères, où la prudence demeure prioritaire, peu importe le délai depuis la survenue de la réaction. En ce qui concerne les réactions retardées, le seuil de cinq ans est perçu comme moins pertinent, puisque les réactions induites par les lymphocytes T ne semblent pas s'atténuer de façon significative avec le temps. Contrairement aux IgE, qui peuvent diminuer en l'absence de réexposition, les cellules T mémoires impliquées dans les réactions de type retardé peuvent persister pendant de longues périodes. Dans ces situations, une évaluation spécifique est souvent privilégiée, quel que soit le délai écoulé.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- Le temps écoulé depuis une réaction présumée allergique à une *pénicilline* est un facteur qui peut aider à stratifier le niveau de risque de récurrence et orienter la prise de décision clinique.
- **Réactions immédiates** : plus une réaction est ancienne (**plus de cinq ans**), moins il est probable que la personne soit encore allergique et plus le risque de récurrence est faible.
- **Les réactions retardées** ne tendent pas à s'atténuer avec le temps, car les cellules T mémoires impliquées peuvent persister, contrairement aux IgE, qui diminuent généralement en l'absence de réexposition.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le temps écoulé depuis une réaction présumée allergique à une *pénicilline* **devrait** être pris en compte pour aider à stratifier le risque de récurrence et orienter la prise de décision clinique, notamment en considérant un seuil de plus ou moins cinq ans pour différencier les réactions récentes des plus anciennes.
- Cette approche **devrait** être réservée aux antécédents de réactions immédiates non sévères.
- Bien que le délai écoulé depuis la réaction puisse influencer le risque de récurrence, ce critère **ne devrait pas** être utilisé comme facteur décisionnel principal dans les cas de réactions sévères ou très sévères, pour lesquels la prudence devrait demeurer prioritaire, peu importe le temps écoulé.
- Les réactions retardées devraient être considérées différemment, car elles pourraient ne pas s'atténuer avec le temps en raison de la persistance des cellules T mémoires, contrairement aux IgE responsables des réactions immédiates, qui diminuent en l'absence de réexposition.

2.1.7 Principales manifestations cliniques

Les manifestations cliniques d'une allergie aux *pénicillines* varient en fonction du type de réaction immunologique impliqué. Elles peuvent être immédiates (médiées par les IgE) ou retardées, avec des degrés de sévérité allant de symptômes cutanés isolés non sévères à des réactions plus sévères et systémiques, dont certaines – bien que rares – peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

2.1.7.1 Atteintes cutanées

Les atteintes cutanées sont les manifestations cliniques les plus fréquentes des réactions aux *pénicillines*. Comme l'INESSS en 2017, plusieurs lignes directrices récentes en allergologie reconnaissent toutefois que l'identification précise des lésions cutanées en cas de réaction médicamenteuse soupçonnée peut être complexe pour les professionnels de la santé – surtout ceux non spécialisés en allergologie – en raison de la diversité des présentations cliniques, du chevauchement avec d'autres affections et du manque de formation spécialisée [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020]. De manière générale, les auteurs encouragent une évaluation clinique minutieuse et une documentation détaillée des réactions cutanées survenues, y compris la description précise des lésions, le moment d'apparition par rapport à la prise du médicament ainsi que la durée des symptômes. Dans les cas plus complexes, certaines lignes directrices actuelles encouragent également la collaboration avec des spécialistes (p. ex., allergologue ou dermatologue) pour améliorer la précision diagnostique, assurer une

prise en charge clinique optimale et éviter des erreurs d'étiquetage d'allergie [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020].

De l'avis des allergologues consultés, il existe effectivement une certaine confusion chez la majorité des professionnels – qu'ils soient spécialistes ou non – lorsqu'il faut identifier le type de lésion cutanée observée lors d'une réaction allergique médicamenteuse soupçonnée. En 2017, lors de la phase initiale des travaux, cette problématique avait déjà été soulevée au moment des consultations avec les différentes parties prenantes, et elle demeure toujours d'actualité. Bien que ces consultations soient rares (moins de 5 % des rendez-vous), il a été mentionné que certains cliniciens orientent des personnes vers les services spécialisés pour confirmer une allergie à une *pénicilline* en présence de simples lésions eczémateuses, de psoriasis, d'une ecchymose, ou même de piqûres de punaises de lit. D'après l'expérience des cliniciens interrogés, le diagnostic différentiel est déterminant dans la démarche pour éviter une mauvaise classification.

Cette difficulté, qui persiste dans la prise en charge clinique des réactions allergiques, renforce le besoin, selon les avis recueillis, d'améliorer et de consolider les connaissances des professionnels de la santé, notamment en ce qui concerne les lésions cutanées les plus fréquemment rapportées, à savoir l'urticaire, l'angioedème et les éruptions maculopapuleuses, chacune pouvant être liée à des causes diverses. Les informations présentées en lien avec les différentes éruptions cutanées proviennent principalement des définitions élaborées en 2017, qui ont été par la suite retravaillées et affinées au fil des discussions avec les différentes parties prenantes dans le but de faciliter leur compréhension et leur application.

Urticaire et angioedème

L'urticaire se manifeste par des lésions cutanées prurigineuses rouges ou rosées, surélevées et évanescents (elles disparaissent puis réapparaissent ailleurs) et peut être associée à de l'angioedème, provoquant un gonflement des tissus sous-cutanés. Ce type de réaction peut être d'origine allergique ou non allergique.

- **Idiopathique ou spontanée (non allergique)** : Ces réactions surviennent sans cause identifiable ni facteur déclencheur spécifique. Elles résultent d'une activation non allergique des mastocytes et peuvent durer plusieurs semaines et récidiver.
- **Para-infectieuse (non allergique)** : Associée à des infections virales ou bactériennes, cette urticaire apparaît généralement pendant ou peu de temps après un épisode infectieux et dure souvent plus de 24 heures, mais disparaît progressivement. Elle s'accompagne fréquemment d'autres symptômes concomitants liés à l'infection sous-jacente, tels que de la fièvre, de l'asthénie (fatigue), des myalgies (douleurs musculaires), des céphalées, des maux de gorge et/ou des adénopathies (ganglions enflés).

- **Allergique (réaction immédiate) :** Survient généralement moins d'une heure après l'administration de la première dose d'antibiotique, en raison d'une réaction médiée par les IgE. L'urticaire allergique disparaît généralement en moins d'une heure, tandis que l'angioœdème peut persister jusqu'à 48 heures.

Selon les commentaires recueillis, l'association entre urticaire/angioœdème et réaction allergique immédiate est largement ancrée dans la pratique médicale, bien que ces manifestations ne soient pas systématiquement d'origine allergique. Il est essentiel de sensibiliser les cliniciens au fait que la présence d'urticaire ou d'angioœdème ne signifie pas nécessairement une réaction allergique, à moins que les critères 1-1-1 ne soient remplis. D'après certains spécialistes consultés, une urticaire ou un angioœdème persistant plus de 24 heures sans répondre à ces critères est presque toujours d'origine para-infectieuse ou spontanée et rarement allergique. Ce point est particulièrement pertinent en pédiatrie, où les urticaires d'origine para-infectieuse sont fréquentes.

Éruption maculopapuleuse non sévère

D'après l'expérience des parties prenantes consultées et celle de leurs pairs, la plupart des réactions présumées allergiques aux *pénicillines* se manifestent sous forme d'éruptions maculopapuleuses retardées non sévères. Bien que certaines puissent être véritablement d'origine allergique (activation des cellules T), la majorité est en réalité associée à une cause para-infectieuse – surtout chez les enfants. Ce type de réaction cutanée se manifeste par une éruption érythémateuse, composée de lésions maculeuses (sans relief) ou papuleuses surélevées. Contrairement à l'urticaire, ces lésions persistent plusieurs jours au même endroit et s'effacent temporairement à la pression. Les symptômes apparaissent pendant l'infection dans le cas para-infectieux, et 7 à 10 jours après la prise du médicament dans le cas allergique.

Les lésions cutanées non allergiques peuvent ressembler à une réaction allergique, rendant le diagnostic plus complexe. Toutefois, le délai d'apparition des symptômes constitue un élément clé pour orienter l'évaluation et la prise en charge cliniques. Une réaction urticarienne respectant les critères 1-1-1 est par exemple fortement suggestive d'une véritable allergie médiée par les IgE, tandis qu'une éruption survenant après quelques jours de traitement, accompagnée de symptômes infectieux, évoque davantage une réaction d'origine para-infectieuse. Ainsi, un examen clinique minutieux et une anamnèse détaillée sont essentiels pour distinguer une véritable allergie aux *pénicillines* des affections pouvant en simuler les manifestations et pour éviter un diagnostic erroné avec l'éventuelle éviction inutile d'un antibiotique.

Réactions retardées cutanées sévères

Bien que la majorité des éruptions maculopapuleuses retardées soient non sévères, certaines réactions immunologiques médiées par les cellules T peuvent entraîner des réactions plus sévères, se prolonger pendant plusieurs jours ou semaines et s'accompagner de desquamation, de bulles, de pustules ou de vésicules. Dans certains cas, elles peuvent même évoluer vers des syndromes cutanés très sévères, tels que :

- **Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN)** : Ces conditions se manifestent par la destruction brutale et le détachement de la couche superficielle de la peau, accompagnés de bulles et de vésicules et par l'atteinte des muqueuses (le plus souvent au niveau des muqueuses labiales et orales). Elles sont souvent précédées d'un prodrome comprenant de la fièvre, des myalgies, des maux de gorge et/ou une conjonctivite. Le syndrome de Stevens-Johnson se manifeste par un décollement cutané touchant moins de 10 % de la surface corporelle, tandis que la nécrolyse épidermique toxique touche plus de 30 % de la peau. Les formes intermédiaires, où le décollement cutané se situe de 10 % à 30 %, sont qualifiées de syndromes de chevauchement SJS/TEN.
- **DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)** : Il s'agit d'une réaction médicamenteuse très sévère, caractérisée par une éruption cutanée étendue et inflammatoire, généralement de type maculopapuleux, touchant plus de 50 % de la surface corporelle. Un œdème du visage est fréquemment observé. Cette réaction s'accompagne d'une altération de l'état général, de fièvre et parfois de lymphadénopathies. Sur le plan biologique, on trouve souvent une lymphocytose et une éosinophilie marquée. Une atteinte systémique est automatiquement présente, touchant généralement au moins un organe interne, avec une prédominance pour les atteintes hépatiques. Son diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques, et certains groupes, comme le RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions), ont établi des critères spécifiques et un score diagnostique basé sur plusieurs paramètres pour aider à différencier le DRESS d'autres syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse. Selon le score obtenu, le cas peut être classé comme possible, probable ou certain [Kardaun *et al.*, 2013].
- **AGEP (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*)** : La pustulose exanthématique aiguë généralisée est une éruption cutanée érythémateuse rouge vif, œdématiée et associée à de multiples pustules stériles non folliculaires situées principalement dans la région du tronc, du cou et des grands plis. Un état fébrile est fréquemment associé, de même qu'une leucocytose avec neutrophilie. En général, il y a peu ou pas d'atteinte d'organe interne.

Selon les commentaires recueillis, ces réactions, bien que rares, nécessitent une reconnaissance rapide et une prise en charge urgente, pouvant inclure l'arrêt immédiat de l'antibiotique, des soins de support et, dans certains cas, une hospitalisation.

En 2017, une liste de caractéristiques (comprenant notamment le temps d'apparition des symptômes et la durée de la réaction, le type, les caractéristiques et la distribution des lésions) propres à certaines manifestations cutanées rencontrées lors de réactions allergiques avait été établie. Selon les cliniciens consultés, l'information est encore utile pour faire la distinction entre une réaction allergique immédiate de type urticarien, une éruption maculopapuleuse retardée non sévère et celle plus sévère. Malgré l'exactitude du contenu, les retours indiquent une appropriation difficile, en raison d'une surcharge visuelle et d'une présentation trop simplifiée de l'information, ne permettant pas une stratification rigoureuse du risque. Outre l'énumération de caractéristiques, la disponibilité de photos illustrant diverses atteintes cutanées semble une ressource visuelle utile pour améliorer la précision du diagnostic et renforcer les connaissances des cliniciens – surtout ceux qui ne sont pas spécialisés en allergologie – dans leur pratique quotidienne. Cependant, bien que cette approche soit intéressante, certains allergologues soulignent qu'elle présente plusieurs limites importantes. En effet, chaque type de lésion peut se manifester de manière assez variable, et même des photos de haute qualité ne parviennent pas à restituer fidèlement les aspects tridimensionnels des lésions, rendant leur représentation moins exacte que l'observation directe.

Il a été précisé qu'un diagnostic d'allergie ne se base pas uniquement sur une photo. L'apparence d'une éruption cutanée peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que le stade de la réaction, le contexte clinique et les caractéristiques individuelles de la personne atteinte. De nombreuses affections non allergiques peuvent ressembler à des réactions allergiques, et seul un examen approfondi, incluant une anamnèse détaillée et une évaluation clinique complète, permet d'établir un diagnostic précis. Par conséquent, l'utilisation des images s'accompagne d'une analyse rigoureuse des antécédents de la personne, du contexte d'apparition des symptômes, et, si nécessaire, de tests diagnostiques appropriés (p. ex., test de provocation en dehors d'un épisode infectieux). En cas de doute, il est important de ne pas hésiter à demander une consultation en allergologie pour garantir une prise en charge clinique adéquate et sécuritaire.

2.1.7.2 Réaction anaphylactique

Bien que difficile à évaluer en l'absence de définition universelle, le risque de réaction anaphylactique lors d'un traitement par *pénicillines* serait généralement très faible. D'après les données actuelles, l'anaphylaxie après une prise orale de *pénicillines* est rare, avec une incidence estimée à moins de 0,001 % dans la population générale [Liang *et al.*, 2020]. Des études menées exclusivement chez les enfants arrivent sensiblement aux mêmes conclusions [Srisuwatchari *et al.*, 2023].

L'anaphylaxie est considérée comme étant une réaction allergique sévère d'installation rapide – généralement de quelques minutes à 6 heures suivant l'exposition à un allergène – pouvant mettre en jeu le pronostic vital et pour laquelle un traitement par épinéphrine intramusculaire est indiqué [Sampson *et al.*, 2006]. Elle se caractérise par l'apparition de plusieurs signes et symptômes pouvant toucher un ou plusieurs systèmes du corps humain. Les personnes qui sont aux prises avec une anaphylaxie peuvent donc présenter une atteinte multisystémique accompagnée de manifestations cutanées,

respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinales, génito-urinaires ou neurologiques. Il s'agit d'une pathologie souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée et dont le traitement doit impérativement débiter pendant la phase préhospitalière. Il est donc important pour les professionnels de la santé, les personnes atteintes et leur entourage de pouvoir reconnaître rapidement les premiers signes de ce type de réaction.

En 2006, un groupe d'experts en allergie et en immunologie a établi trois critères cliniques visant à faciliter le diagnostic de l'anaphylaxie [Sampson *et al.*, 2006]. Ces critères ont ensuite été officiellement adoptés en 2011 par la World Allergy Organization (WAO) et révisés en 2020 [Cardona *et al.*, 2020]. L'anaphylaxie est considérée comme hautement probable si au moins l'un des trois critères suivants est rempli :

- Critère 1 : Le premier critère repose sur l'apparition soudaine – souvent dans les minutes suivant l'exposition à un allergène – de symptômes au niveau de la peau et/ou des muqueuses (p. ex., urticaire généralisée, prurit ou rougeur, inflammation des lèvres, de la langue et de la luette) et doit être associé à un compromis respiratoire ou à une chute de la tension artérielle. Ce critère s'applique à la majorité des cas, car la plupart des personnes présentent une atteinte cutanée. Toutefois, son absence lors de la présentation clinique ne permet pas d'exclure le diagnostic d'anaphylaxie.
- Critère 2 : Le deuxième critère est basé sur l'apparition rapide de deux ou de plusieurs des symptômes suivants après l'exposition à un allergène probable : atteinte cutanée ou des muqueuses, compromis respiratoire, chute de la tension artérielle ou symptômes gastro-intestinaux persistents. Ce critère peut être utile pour les personnes ayant une réaction allergique sans atteinte cutanée évidente.
- Critère 3 : Le troisième critère repose sur la survenue rapide d'une chute de la tension artérielle après l'exposition à un allergène connu. Ce critère concerne davantage les personnes ayant une réaction allergique sévère sans autre manifestation apparente.

De manière générale, il a été rapporté que les critères d'anaphylaxie de la World Allergy Organization (WAO) sont largement utilisés en contexte clinique pour diagnostiquer et gérer les réactions anaphylactiques, une tendance déjà observée en 2017. Toutefois, dans le contexte québécois, certains termes peuvent parfois être adaptés afin d'en faciliter la compréhension.

L'épinéphrine intramusculaire est le traitement de première intention recommandé pour l'anaphylaxie, et son administration immédiate est considérée comme le seul traitement efficace selon les recommandations des sociétés savantes [Cardona *et al.*, 2020].

L'injection doit être effectuée en respectant la dose appropriée, ajustée en fonction de l'âge et du poids de la personne concernée. L'[Agence de la santé publique du Canada](#)⁶ a d'ailleurs publié des directives sur les posologies à utiliser. Dans la pratique rapportée

⁶ Agence de la santé publique du Canada. Anaphylaxie et autres réactions aiguës après la vaccination : Guide canadien d'immunisation : Partie 2 – La sécurité des vaccins, Ottawa (ON) : ASPC, 2020. [Tableau 4](#) : Dose d'ÉPINÉPHRINE par voie intramusculaire (solution de 1:1000, 1 mg/ml), selon l'âge ou le poids.

par les cliniciens consultés, l'administration de l'épinéphrine est généralement effectuée rapidement après l'apparition des premiers symptômes. Plus l'épinéphrine est administrée rapidement après le début des symptômes, plus elle sera efficace pour bloquer la progression de la réaction. Bien que l'état de la plupart des personnes s'améliore après une dose, une deuxième dose est parfois administrée 5 à 15 minutes après la première si les symptômes persistent ou se réintensifient. Dans la pratique clinique, il est observé que les personnes sous bêta-bloquants peuvent parfois avoir une réponse réduite à l'épinéphrine, ce qui peut compliquer la prise en charge de l'anaphylaxie. Cette interaction est généralement prise en compte dans les décisions thérapeutiques.

Bien que certaines lignes directrices préconisent un transport immédiat vers un hôpital pour assurer une surveillance continue, les experts consultés estiment qu'après l'administration d'épinéphrine, une observation d'une heure des signes vitaux (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle) après la résolution des symptômes est généralement suffisante. La décision du transport vers un centre hospitalier est plutôt laissée à la discrétion du clinicien traitant afin de permettre des soins plus agressifs si nécessaire. Dans ce contexte, un prélèvement de tryptase sérique peut parfois être effectué après l'incident, idéalement dans un délai de 1 à 2 heures suivant une réaction anaphylactique, afin de soutenir le diagnostic par la détection d'une activation mastocytaire et d'apprécier la gravité de la réaction.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

Éruptions cutanées non sévères

- La plupart des réactions présumées allergiques aux *pénicillines* se manifestent sous forme d'éruptions maculopapuleuses retardées non sévères, la majorité étant en réalité associée à une cause para-infectieuse – surtout chez les enfants (dans 95 % des cas).
- La présence d'urticaire ou d'angioœdème ne signifie pas nécessairement une réaction allergique, à moins que les critères 1-1-1 ne soient remplis. Ils peuvent être d'origine idiopathique ou spontanée ou encore para-infectieuse.

Éruptions cutanées sévères

- Certaines réactions immunologiques médiées par les cellules T peuvent entraîner des réactions plus sévères, se prolonger pendant plusieurs jours ou semaines et s'accompagner de desquamation, de bulles, de pustules ou de vésicules. Dans certains cas, elles peuvent même évoluer vers des syndromes cutanés très sévères, tels que le DRESS, le SJS/TEN et l'AGEP.

Réaction anaphylactique

- L'anaphylaxie après une prise orale de *pénicillines* est rare, avec une incidence estimée à moins de 0,001 % dans la population générale.
- L'épinéphrine intramusculaire est le seul traitement efficace pour prévenir le choc anaphylactique, les complications graves et le décès.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

En cas d'éruptions cutanées :

- Les réactions présumées allergiques étant fréquemment d'origine infectieuse, une évaluation clinique minutieuse **devrait** être réalisée afin d'éviter un diagnostic erroné et l'éviction inutile d'un antibiotique – surtout chez les enfants.
- L'évaluation des éruptions cutanées **devrait** tenir compte des diagnostics différentiels et viser à déterminer la cause sous-jacente (p. ex., allergique ou para-infectieuse).
- Un diagnostic d'allergie ne **devrait** jamais reposer uniquement sur une photo, mais avant tout sur une analyse rigoureuse de l'histoire clinique.
- En cas de doute, une consultation en allergologie **pourrait être envisagée** afin d'assurer une prise en charge clinique adaptée et sécuritaire.

En cas de suspicion d'anaphylaxie :

- L'épinéphrine intramusculaire **devrait** être administrée sans délai.
- Une intervention rapide **devrait** toujours être priorisée.
- Une deuxième dose **pourrait** être administrée 5 à 15 minutes après la première si les symptômes persistent ou se réintensifient.
- Le transport vers un centre hospitalier **devrait** être à la discrétion du clinicien traitant la réaction pour permettre des soins plus agressifs si nécessaire.
- Une tryptase sérique **devrait** idéalement être prélevée dans les 2 heures suivant le début de la réaction anaphylactique.

2.2 Stratification des différents risques allergiques

Lors de la prise en charge des personnes présentant une réaction présumée allergique à une *pénicilline*, plusieurs types de risques doivent être évalués pour assurer une gestion optimale et sécurisée. Il existe toutefois une certaine confusion dans la littérature concernant la définition et la distinction des différents types de risques allergiques liés aux bêta-lactamines. Cette confusion peut compliquer l'interprétation des recommandations et conduire à des décisions cliniques trop prudentes ou, au contraire, à des expositions risquées. D'après l'avis des parties prenantes consultées, trois types de risques sont importants à considérer lors de l'évaluation et de la prise de décision de réadministrer ou non une bêta-lactamine afin d'assurer une prise en charge clinique sécuritaire. Bien que ces risques étaient déjà présents dans la version de 2017, ils n'étaient pas clairement distingués. La mise à jour permet désormais de les expliciter et de mieux les différencier, renforçant ainsi la clarté et la pertinence des recommandations.

- 1. Le risque d'une véritable réaction allergique :** Toutes les réactions signalées comme une allergie ne sont pas nécessairement dues à une véritable hypersensibilité immunologique. Par conséquent, la nature de la réaction initiale (symptômes, délai d'apparition, sévérité) est essentielle à évaluer afin de distinguer les réactions immunitaires véritables des effets indésirables non allergiques ou des intolérances (voir les sections [2.1.3](#) et [2.2.1](#)).
- 2. Le risque de récurrence :** Chez une personne ayant déjà présenté une réaction allergique confirmée ou soupçonnée, l'estimation du risque de réagir de nouveau à une exposition ultérieure au même antibiotique est importante. Ce risque varie notamment en fonction du type de réaction (immédiate ou retardée), de la sévérité de la réaction antérieure et du délai depuis la survenue de la réaction (voir la section [2.2.2](#)).
- 3. Le risque de réactions croisées avec une autre bêta-lactamine :** Bien que rares, certaines personnes allergiques à une *pénicilline* peuvent également réagir à d'autres antibiotiques de la même famille. Ce risque dépend surtout de la similitude dans la structure chimique des antibiotiques, mais les recommandations ne sont pas toujours cohérentes d'une source à l'autre (voir la section [2.2.3](#)).

Bien que déterminante, la distinction entre ces risques n'est toutefois pas toujours claire dans la littérature. Récemment, il a été proposé par plusieurs lignes directrices de stratifier le risque allergique en trois catégories, soit faible, modéré ou élevé [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Broyles *et al.*, 2020b; Jeimy *et al.*, 2020]. Cette classification repose principalement sur la sévérité de la réaction antérieure, un indicateur clé du risque qu'il s'agisse d'une véritable allergie (plutôt qu'un effet indésirable), mais aussi du risque de récurrence. Cette stratification permettrait de guider la prise en charge et de justifier le besoin de procéder à d'autres tests d'allergie, en particulier pour décider :

- quelles personnes pourraient recevoir en toute sécurité une *pénicilline* ou des bêta-lactamines alternatives si nécessaire;

- quelles personnes pourraient subir une provocation directe – sans qu’un test cutané préalable puisse être envisagé;
- quelles situations nécessiteraient l’éviction d’une bêta-lactamine.

Toutefois, il est parfois difficile d’obtenir un historique précis des antécédents cliniques et du temps écoulé depuis l’épisode d’allergie présumée selon les parties prenantes consultées. De plus, il n’existe pour l’instant aucune définition standardisée, et les situations à « faible risque », à « risque modéré » ou à « risque élevé » varient d’un document à l’autre et relèvent davantage d’opinions d’experts.

Pour soutenir la démarche évaluative, plusieurs sociétés savantes en allergologie proposent des questionnaires ou des algorithmes intégrant des critères cliniques pour évaluer le risque allergique et orienter la prise en charge [Brockow *et al.*, 2023; Pano-Pardo *et al.*, 2023; Wijnakker *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; ASCIA, 2020; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b; Jeimy *et al.*, 2020; NSHA, 2020; Wong *et al.*, 2020]. Ces méthodes permettent généralement de classer les personnes dans les différentes catégories de risque – faible, modéré, élevé – en fonction des symptômes observés et du moment d’apparition de la réaction.

La même approche s’applique chez les enfants et les personnes enceintes (catégories de risque faible, modéré, élevé) selon les documents et les allergologues consultés [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; Workowski, 2021; Jeimy *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020]. Toutefois, des cliniciens non spécialisés en allergologie hésitent souvent à réintroduire une bêta-lactamine par crainte des complications potentielles d’après des perspectives colligées. La majeure différence avec ces populations particulières réside dans l’impact potentiel d’une réaction, qui doit être mis en perspective avec le risque absolu et les conséquences associées à une éviction injustifiée. En effet, chez les personnes enceintes, il est essentiel d’assurer une couverture antibiotique efficace contre le streptocoque du groupe B. Lorsqu’une allergie présumée aux *pénicillines* est présente dans le dossier, des céphalosporines à plus large spectre sont souvent utilisées comme solution alternative. Or, il a été rapporté que des études récentes semblent montrer une association entre la prise de ces antibiotiques et la perturbation du microbiome des nouveau-nés exposés *in utero*, avec des conséquences potentielles à moyen et long terme [Moore *et al.*, 2023; Diamond *et al.*, 2022; Dierikx *et al.*, 2020]. Compte tenu de ces enjeux, plusieurs auteurs soulignent l’importance de réévaluer et de lever les étiquettes d’allergie aux *pénicillines* dans cette population, ce qui a été réitéré par les cliniciens consultés. Une approche plus nuancée et fondée sur une stratification rigoureuse du risque permettrait d’optimiser leur prise en charge clinique, d’assurer une protection efficace contre les infections et de limiter les effets indésirables liés à l’utilisation d’antibiotiques de substitution. Chez les enfants, bien qu’ils soient généralement perçus comme une population à risque dans plusieurs contextes médicaux en raison de l’immaturité de leur système immunitaire et de leur sensibilité accrue aux infections, la situation est différente en matière d’allergies à une *pénicilline*. En effet, la majorité des éruptions cutanées observées, telles que l’urticaire ou

les éruptions maculopapuleuses, sont le plus souvent d'origine para-infectieuse, et non allergique, comme cela a été évoqué précédemment.

2.2.1 Risque d'une véritable allergie à une *pénicilline* selon la règle PEN-FAST

L'évaluation du risque allergique repose avant tout sur une analyse rigoureuse des antécédents cliniques du patient. L'une des premières étapes de cette démarche consiste à déterminer si la réaction rapportée correspond réellement à une allergie, ou si elle peut être attribuée à un autre mécanisme (p. ex., effet indésirable, infection sous-jacente). Cette distinction est essentielle pour orienter la prise en charge. Dans le cadre de cette démarche, une revue systématique a été réalisée afin de connaître les calculateurs de risque d'allergie aux *pénicillines*, des outils qui n'étaient pas disponibles lors des travaux initiaux menés en 2017. L'objectif était d'évaluer la performance diagnostique de ces outils à partir d'études primaires publiées de 2019 à 2024. Les critères d'inclusion comprenaient les études portant sur la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) des calculateurs, ainsi que les revues systématiques (avec ou sans méta-analyse) et les essais cliniques randomisés ou non randomisés. Au total, neuf études répondaient aux critères d'inclusion. Toutefois, un seul outil a été retenu : la règle PEN-FAST. Cette dernière constitue à ce jour la seule approche validée pour estimer de manière structurée le risque réel d'allergie aux *pénicillines* à partir de l'anamnèse, représentant ainsi une avancée importante dans l'optimisation du diagnostic depuis les travaux de 2017. Son usage est d'ailleurs conseillé par l'AAAAI afin de stratifier rapidement les personnes selon leur risque d'allergie réelle à une *pénicilline* [AAAAI, 2023].

Objectifs

L'objectif principal du PEN-FAST est de fournir un outil clinique simple et rapide pour évaluer le risque réel d'allergie à une *pénicilline* chez les personnes avec une réaction présumée allergique afin de déterminer s'il est sécuritaire de procéder à la réintroduction d'une *pénicilline* sans avoir à recourir à des tests cutanés ou à des tests de provocation orale.

Avant d'appliquer le score PEN-FAST, plusieurs étapes préliminaires sont essentielles selon des spécialistes en allergologie consultés. Il est d'abord important de recueillir une anamnèse détaillée afin de mieux caractériser la réaction présumée. PEN-FAST repose sur quatre critères qui permettent d'attribuer un score global, variant de 0 à 5, afin de stratifier le niveau de risque.

- **PEN** : La personne a-t-elle déclaré une allergie à une *pénicilline*?
- **F** (*Five year or less since reaction*) : Est-ce que la réaction présumée allergique remonte à cinq ans ou moins? Si oui, attribuer 2 points.
- **A** (*Anaphylaxie or angioedema*) : La personne a-t-elle souffert d'anaphylaxie ou d'angioœdème OU

- **S (Severe cutaneous reaction)** : La personne a-t-elle souffert de réactions cutanées sévères? Si oui, attribuer 2 points.
- **T (Treatment required for reaction or unknown)** : Un traitement a-t-il été nécessaire lors de l'épisode allergique ou l'existence d'une intervention thérapeutique est-elle incertaine? Si oui, attribuer 1 point.

Validation et interprétation des résultats

L'outil PEN-FAST a été conçu et validé par Trubiano et ses collaborateurs, initialement auprès d'une population adulte en Australie et aux États-Unis. Son efficacité a d'abord été évaluée rétrospectivement avec trois cohortes de personnes ayant déclaré une allergie à une *pénicilline*, avant d'être validée de manière prospective chez des individus ayant subi des tests cutanés ou une provocation orale [Trubiano *et al.*, 2020b].

Selon les scores obtenus, les personnes ont été classées en quatre groupes en fonction de leur risque réel d'allergie à une *pénicilline* :

- **Très faible risque (0 point)** : Risque d'allergie de 0,6 % (moins de 1 personne sur 100)
- **Risque faible (1 ou 2 points)** : Risque de 5 % (1 personne sur 20)
- **Risque modéré (3 points)** : Risque de 20 % (1 personne sur 5)
- **Risque élevé (4 ou 5 points)** : Risque de 50 % d'avoir un résultat positif au test d'allergie à une *pénicilline* (1 personne sur 2)

Un seuil de moins de 3 points a été retenu pour identifier les personnes à faible risque d'allergie à une *pénicilline*, car il permet un bon équilibre entre la sensibilité et la spécificité du test. Dans la cohorte étudiée, cela concernait 460 des 622 patients (74 %), parmi lesquels seuls 3,7 % (n=17) ont obtenu un test allergique positif [Trubiano *et al.*, 2020b]. Ainsi, un score total inférieur à 3 suggère un risque faible de véritable allergie, ce qui pourrait permettre une réintroduction sécuritaire d'une bêta-lactamine sans nécessiter de tests cutanés. En revanche, pour les personnes ayant un score de 3 ou plus, le risque d'allergie confirmée est plus élevé, nécessitant des investigations ou des précautions supplémentaires avant toute réintroduction d'une *pénicilline*.

L'outil PEN-FAST a également été validé chez les adultes en Amérique du Nord (aux États-Unis et au Canada) [Su *et al.*, 2023; Copaescu *et al.*, 2022] ainsi qu'en Europe [Hanniet *et al.*, 2024; Castagna *et al.*, 2023; Piotin *et al.*, 2022] dans divers milieux de soins, y compris les hôpitaux et les cliniques externes. Les données sur la validation et la performance de l'outil PEN-FAST chez les enfants restent limitées [Hanniet *et al.*, 2024; Copaescu *et al.*, 2022], rendant son application en pédiatrie incertaine.

Selon les critères de Trubiano, les formes de réactions retardées sévères comprennent le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP). Les personnes présentant une éruption cutanée retardée sévère avec atteinte des muqueuses doivent également être

considérées comme souffrant d'une réaction cutanée sévère. Les personnes atteintes de néphrite interstitielle aiguë, de lésions hépatiques induites par les médicaments, de maladie sérique et de la fièvre médicamenteuse isolée ont été exclues des cohortes de validation [Trubiano *et al.*, 2020a].

Un article récent (2025) propose une adaptation directe du PEN-FAST destinée à évaluer le risque d'allergie aux céphalosporines [Trubiano *et al.*, 2025]. Cette règle de décision clinique nommée CEPH-FAST repose sur les mêmes quatre variables cliniques que celles utilisées dans le score PEN-FAST pour les allergies à une *pénicilline*. Elle utilise les mêmes critères d'évaluation et ne nécessite aucun ajustement des pondérations. L'outil a été validé dans une cohorte australienne de 228 personnes ainsi que dans une cohorte nord-américaine (Canada et États-Unis) de 197 patients. Un score inférieur à 3 est associé à une valeur prédictive négative élevée et à une aire sous la courbe ROC de 0,921. Ces résultats suggèrent, comme pour le score PEN-FAST, que ces personnes peuvent être considérées comme étant à risque faible et admissibles à une provocation orale directe. Selon les auteurs, cette étude indique que les critères établis pour évaluer les allergies à une *pénicilline* sont également pertinents pour les céphalosporines, renforçant la validité de l'approche.

Performance et qualité métrologique

Selon la majorité des conclusions présentées dans les études retenues, le PEN-FAST offre des performances diagnostiques intéressantes dans la population adulte suspectée d'allergie aux *pénicillines* et permet d'identifier les personnes à faible risque de véritable allergie, en particulier celles avec un score inférieur à 3. Dans ce contexte, sa valeur prédictive négative (VPN) est très élevée (> 95 %), suggérant une identification fiable des personnes non allergiques. En revanche, sa valeur prédictive positive (VPP) est plus variable (12 à 80 %) en raison de sa forte sensibilité (> 85 %), de l'inclusion de critères subjectifs et de symptômes non spécifiques, entraînant une surestimation du risque et des faux positifs. La spécificité du test est modérée (50 à 60 %), car il vise à minimiser les faux négatifs. L'outil présente une bonne performance globale avec une aire sous la courbe ROC (AUC) d'environ 0,85.

Les données de performance du score PEN-FAST en pédiatrie reposent sur deux études principales : une étude prospective multicentrique canadienne menée sur 2 028 enfants et adolescents [Copaescu *et al.*, 2022] et une étude rétrospective réalisée en France sur 64 enfants [Hanniet *et al.*, 2024]. Les travaux d'Ana Maria Copaescu et collaborateurs soulignent les limites de cet outil dans la population pédiatrique. Bien que sa valeur prédictive négative (VPN) reste élevée (95 %), sa capacité de discrimination est faible (AUC = 0,45), contrairement aux adultes. Les premières données suggèrent que le score PEN-FAST conserve une sensibilité modérée en pédiatrie (environ 50 %), bien qu'inférieure à celle observée chez les adultes. Sa spécificité varie notamment en raison d'antécédents souvent vagues ou mal rapportés et des différences dans la présentation clinique des réactions allergiques chez les enfants. La valeur prédictive positive (VPP) reste faible, entraînant un risque élevé de faux positifs. La prévalence élevée de réactions d'origine para-infectieuse chez les enfants pourrait également fausser les

résultats et entraîner une surestimation du risque d'allergie. Selon l'étude canadienne [Copaescu *et al.*, 2022], l'outil ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, mais pourrait avoir une certaine utilité chez les adolescents de 13 ans et plus, sous réserve de validations supplémentaires. Dans cette population, les auteurs recommandent donc d'utiliser une approche de provocation orale directe comme solution alternative plus sécuritaire et concluent que des études supplémentaires sont nécessaires afin d'optimiser l'usage du PEN-FAST en pédiatrie.

Limites des études

Les études de validation retenues évaluant la performance de l'outil PEN-FAST présentent plusieurs limites méthodologiques et pratiques qui peuvent influencer la fiabilité et la généralisation des résultats.

- **Conception rétrospective** : Près de la moitié des études retenues sont de conception rétrospective [Hanniet *et al.*, 2024; Su *et al.*, 2023; Piotin *et al.*, 2022]. Les données rétrospectives peuvent être biaisées par la qualité et l'exhaustivité des dossiers médicaux existants. Ces données peuvent donc introduire des biais en raison d'information incomplète ou inexacte, notamment en lien avec les antécédents de la réaction présumée allergique, les symptômes ou les conditions de santé concomitantes qui pourraient influencer sur la précision et la validité des résultats.
- **Taille de l'échantillon** : Mise à part l'étude de Copaescu qui a été menée sur plus de 2 000 enfants [Copaescu *et al.*, 2022], les autres études retenues ont généralement été réalisées sur des cohortes de petite taille (de 50 à 600 personnes) et sont donc plus sujettes à des erreurs aléatoires qui peuvent donner des estimations imprécises de la performance de l'outil PEN-FAST. Cela limite la capacité à tirer des conclusions solides sur la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives de l'outil.
- **Manque de rigueur méthodologique** : Certaines études européennes, dont celle menée par Castagna et Hanniet, ont omis de présenter les intervalles de confiance (IC), ce qui suggère un manque de rigueur méthodologique ou de transparence statistique. Sans les IC, il est donc impossible de savoir si les données de performance présentées sont très précises ou sujettes à de grandes fluctuations. Il est également plus difficile d'évaluer la robustesse des résultats et de les comparer avec ceux des autres études [Hanniet *et al.*, 2024; Castagna *et al.*, 2023].

L'outil PEN-FAST commence à être reconnu dans la communauté médicale, mais son niveau de notoriété et d'adoption varie selon les spécialités. D'après les expériences récentes des cliniciens consultés, les allergologues et certains spécialistes des maladies infectieuses sont généralement plus familiers avec le PEN-FAST, car il est directement lié à l'évaluation des allergies médicamenteuses. En revanche, il semble encore relativement peu connu des médecins de famille et d'autres cliniciens de première ligne, qui représentent pourtant le public cible. Lorsqu'il est connu et utilisé, le PEN-FAST est

souvent perçu comme un outil utile pour stratifier rapidement le risque d'une véritable allergie à une *pénicilline*, surtout lorsque le score se situe de 0 à 2. De l'avis de certains spécialistes, il aide également à rassurer les cliniciens non spécialisés en allergologie en mettant en évidence le fait que la plupart des personnes déclarant une allergie à une *pénicilline* ne sont pas réellement allergiques. Il permet ainsi d'identifier celles pouvant recevoir une bêta-lactamine en toute sécurité, sans nécessiter de tests cutanés.

D'après l'opinion de certains spécialistes consultés, son principal avantage est sa facilité d'application, puisqu'il repose uniquement sur des éléments de l'anamnèse sans nécessiter de tests complexes. Il a aussi l'avantage de pouvoir être fait très rapidement. En réduisant le besoin de tests supplémentaires chez les personnes à faible risque, l'outil permet donc de simplifier le processus décisionnel. En stratifiant le risque d'allergie à une *pénicilline* à l'aide d'un score allant de 0 à 5, où la probabilité d'une véritable allergie augmente selon le score, la précision diagnostique est améliorée comparativement à d'autres outils trouvés dans la littérature. De plus, le PEN-FAST est le seul à avoir été validé dans différentes populations.

Malgré ses avantages en matière d'efficacité et de rapidité, certains spécialistes en allergie émettent toutefois des réserves envers le PEN-FAST en raison des limites importantes qui peuvent modifier l'interprétation des résultats.

- **Non applicable dans la population pédiatrique.** Le critère des cinq ans constitue une limite majeure à son application en pédiatrie. Les véritables allergies à une *pénicilline* étant rares chez les jeunes enfants, ce critère peut artificiellement attribuer 2 points à de nombreuses réactions simplement parce qu'elles sont récentes, même si elles sont bénignes. De plus, bien que la majorité des réactions rapportées soient non sévères, plusieurs sont souvent traitées par un antihistaminique oral. Dans ce contexte, un point supplémentaire pourrait être attribué à tort pour le critère du traitement.
- **Importance de la qualité de l'évaluation clinique initiale.** L'exactitude du score PEN-FAST repose sur la qualité des données cliniques initialement recueillies par le clinicien. Des informations incomplètes peuvent fausser l'évaluation du risque. C'est pourquoi l'outil est moins fiable lorsque l'histoire clinique est incertaine, notamment chez les personnes ayant des troubles neurocognitifs majeurs. Certains allergologues consultés estiment également qu'il manque de clarté sur les critères de gravité et les questions à poser pour déterminer si son usage est approprié en fonction du type de réaction antérieure. D'après leur expérience, une explication approfondie – notamment à l'aide de cas cliniques concrets – est souvent nécessaire pour aider les cliniciens à mieux interpréter l'histoire allergique et différencier une réaction immédiate médiée par les IgE d'une réaction retardée.
- **Sous-estimation du risque associé à certaines réactions sévères.** Selon l'avis des allergologues consultés, le PEN-FAST peut sous-estimer certaines réactions allergiques, en particulier celles qui ne relèvent pas de l'anaphylaxie ou des réactions cutanées sévères. En effet, l'outil présente une sensibilité limitée

pour les réactions non immédiates graves qui ne correspondent pas aux syndromes sévères tels que DRESS, SJS/TEN ou AGEP. Par exemple, une réaction cutanée retardée persistante de plus de sept jours, avec ou sans desquamation, pourrait être sous-estimée, classant à tort le risque d'allergie comme faible ou modéré. Une étude française récente [Castagna *et al.*, 2023] a d'ailleurs tenté d'améliorer la précision pour ce type de réaction. De plus, l'outil peut être moins performant pour identifier certaines réactions immédiates récentes qui n'ont pas nécessité de traitement, qui n'étaient pas anaphylactiques et qui n'impliquaient pas d'angioœdème, comme une urticaire répondant à la règle du 1-1-1.

- **Ambiguïté dans la définition de certains critères :** Dans la pratique, certains critères du score PEN-FAST peuvent prêter à confusion ou faire l'objet d'interprétations divergentes, notamment en ce qui concerne la nature précise de l'angioœdème et la notion de « nécessité d'un traitement ». Étant donné leur impact sur le calcul du score et sur l'estimation de la probabilité d'une véritable réaction allergique, les parties prenantes ont insisté sur l'importance d'aligner ces critères sur les définitions utilisées dans les études de validation. Toutefois, certaines précisions étaient absentes de l'article de validation initial, ce qui a conduit l'INESSS à contacter le Dr Jason Trubiano, l'auteur principal, afin d'obtenir des clarifications. Ce dernier a mentionné qu'un angioœdème a été jugé significatif uniquement s'il était présumé immédiat et s'il répondait à la règle du 1-1-1. Dans la règle PEN-FAST, la composante T (*Treatment or unknown*) attribue 1 point dès que la personne a nécessité un traitement pour sa réaction ou qu'elle ne s'en souvient pas. Cette règle vise à capter les situations à risque en l'absence d'une information précise sur la prise en charge initiale. Il a également été précisé que tout traitement systémique, tel que les antihistaminiques oraux, les stéroïdes, les thérapies immunomodulatrices, le débridement chirurgical (en cas de SJS/TEN) ou les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) étaient considérés comme un indicateur augmentant la probabilité d'une réaction allergique, mais pas les traitements topiques (communication personnelle).
- **Qualités métrologiques et performance du test.** Selon les commentaires recueillis, bien qu'une valeur prédictive négative (VPN) élevée soit utile pour identifier les personnes à faible risque d'allergie à une *pénicilline*, elle ne suffit pas à elle seule pour justifier l'utilisation clinique du PEN-FAST. Comme seulement 1 à 2 % des personnes déclarant une allergie sont réellement allergiques, une VPN élevée pourrait simplement refléter cette faible prévalence plutôt qu'une réelle précision diagnostique. Cela est particulièrement vrai chez les enfants, où la plupart des réactions rapportées sont d'origine para-infectieuse. L'interprétation des performances du PEN-FAST se fait donc généralement en tenant compte de l'ensemble des métriques et du contexte clinique.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- PEN-FAST est un outil clinique simple et rapide pour évaluer le risque réel d'allergie à une *pénicilline* chez les personnes avec une réaction présumée allergique.
- La règle PEN-FAST est moins pertinente chez les jeunes enfants, chez qui les étiquettes d'allergie sont souvent erronées et la prévalence d'une réelle allergie beaucoup plus faible.
- La règle PEN-FAST peut sous-estimer le risque associé à certaines réactions, p. ex., réaction immédiate urticarienne répondant à la règle du 1-1-1 ou réaction retardée importante ayant durée plus de sept jours avec ou sans desquamation.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le risque réel d'allergie à une *pénicilline* chez les personnes ayant une réaction présumée allergique **devrait** être évalué rapidement à partir des antécédents cliniques afin de déterminer s'il est sécuritaire de procéder à une réintroduction d'une *pénicilline* sans recourir à des tests cutanés ou à un test de provocation orale, lorsque le risque est jugé suffisamment faible.
- La règle PEN-FAST **pourrait** être utilisée pour stratifier le risque d'une véritable allergie en identifiant les personnes âgées de plus de 12 ans qui sont à faible risque d'avoir une allergie à une *pénicilline* (score de 0 à 2).
- La règle PEN-FAST **ne devrait pas** être utilisée chez les personnes ayant des antécédents de maladie sérique, de néphrite interstitielle, d'hépatite médicamenteuse, de cytopénie médicamenteuse, de thrombocytopénie ou d'agranulocytose d'origine médicamenteuse, ainsi que les enfants de 12 ans et moins.
- L'utilisation de la règle PEN-FAST **devrait** être interprétée avec prudence, car elle pourrait sous-estimer le risque dans certains contextes cliniques, notamment en présence de réactions immédiates urticariennes répondant à la règle du 1-1-1 ou de réactions retardées importantes ayant duré plus de sept jours, avec ou sans desquamation.
- L'interprétation des performances du PEN-FAST **devrait** tenir compte de l'ensemble des métriques, du contexte clinique ainsi que de la faible prévalence d'une véritable allergie à une *pénicilline* dans la population générale.

2.2.2 Risque de récurrence

Lorsqu'une allergie à une *pénicilline* est suspectée sur la base des antécédents cliniques, il est important d'estimer le risque qu'une nouvelle exposition entraîne une récurrence. L'objectif de cette démarche est double : éviter des évictions inutiles qui pourraient limiter les options thérapeutiques et prévenir les réactions sévères chez les personnes véritablement allergiques. Ainsi, en fonction du type (immédiate ou retardée), de la sévérité et du délai depuis la réaction antérieure, il est possible d'identifier les personnes à risque plus élevé de récurrence, pour lesquels il est conseillé de privilégier une solution thérapeutique de rechange, ou encore celles pour qui il est possible de réintroduire une bêta-lactamine avec ou sans précautions.

Puisque la prise en charge clinique varie selon le type de réaction allergique et les mécanismes immunologiques impliqués, les parties prenantes consultées jugent pertinent de distinguer l'évaluation du risque de récurrence (faible, modéré, élevé) entre réactions immédiates et retardées. Bien que cette approche reste perçue comme la manière la plus simple de présenter les allergies aux cliniciens de première ligne, elle peut parfois être limitée par la difficulté de différencier ces deux types de réactions uniquement sur la base de l'histoire clinique. Dans ce contexte, il a été rappelé que le critère 1-1-1 peut aider à les distinguer.

De manière générale, comme mentionné précédemment, la stratification du risque de récurrence et la prise en charge des réactions allergiques ne diffèrent pas significativement entre la population adulte (enceinte ou non) et pédiatrique. En pédiatrie, le principal défi réside toutefois dans la fiabilité des antécédents rapportés par les enfants ou les parents et leur interprétation par le clinicien. Il a été rappelé que, dans cette population, il est d'autant plus important d'appliquer le Critère 1-1-1, car les éruptions cutanées d'origine para-infectieuse sont particulièrement fréquentes.

2.2.2.1 Risque faible

Plusieurs publications récentes ont tenté de mieux définir les situations considérées comme étant à « faible risque ». Bien qu'il n'existe pour l'instant aucune définition standardisée, les personnes ayant des antécédents de réactions cutanées non sévères survenues il y a plus de cinq ans sont désormais plus largement reconnues comme appartenant à cette catégorie [AAAAI, 2023; BC PACE Group, 2021; Jeimy *et al.*, 2020]. Selon les documents consultés, et comme cela a été rapporté dans les travaux de 2017, les éruptions cutanées non sévères sont généralement décrites comme des lésions cutanées à apparition retardée (> 24 heures), localisées, sans prurit, de courte durée, sans atteinte des muqueuses, sans œdème, ni atteinte d'organes ou autres symptômes systémiques (p. ex., absence de détresse respiratoire et/ou de manifestations cardiovasculaires), sans desquamation et ne nécessitant aucun traitement spécifique [AAAAI, 2023; Pano-Pardo *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Savic *et al.*, 2022; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021; ASCI, 2020; Broyles *et al.*, 2020b; Wong *et al.*, 2020]. Les lignes directrices de la Société canadienne de pédiatrie définissent quant à elles les enfants qui présentent un faible risque d'allergie à une *pénicilline* comme étant ceux ayant développé des manifestations cutanées retardées telles qu'une éruption

maculopapuleuse ou de l'urticaire pendant plus de 24 heures et dont l'apparition des symptômes est survenue généralement après le premier jour de traitement ou plus de deux heures après la dose la plus récente [Wong *et al.*, 2020].

Selon l'avis d'allergologues consultés, les personnes considérées comme présentant un risque faible sont celles dont l'histoire clinique indique une probabilité très faible de véritable allergie à une *pénicilline* ou celles susceptibles de développer une réaction non sévère en cas de réexposition. D'après les commentaires recueillis, une personne réellement allergique à une *pénicilline* a généralement tendance à refaire une réaction du même type (immédiate ou retardée) et d'une sévérité comparable lors d'une nouvelle exposition à la *pénicilline* concernée ou à une autre de la même classe. Ainsi, une personne ayant des antécédents de réaction cutanée retardée non sévère est plus susceptible, si elle est réexposée à la même *pénicilline*, de développer une réaction semblable à celle initialement observée. De plus, l'idée d'une « escalade » des réactions allergiques, bien qu'infondée, est une croyance largement répandue qui suscite souvent des inquiétudes chez les personnes ayant des antécédents d'allergies ou les membres de la famille, et qui mérite d'être démystifiée d'après les perspectives recueillies. Étant donné que la majorité des réactions cutanées chez les enfants est de nature non allergique, il est généralement observé que la plupart des enfants de moins de 10 ans peuvent reprendre une *pénicilline*, peu importe le type de réaction (immédiate ou retardée). Toutefois, cette décision est prise en collaboration avec les parents, certains pouvant éprouver de l'anxiété à l'idée de réintroduire cet antibiotique.

Réactions immédiates

L'ensemble des parties prenantes consultées s'accorde sur les critères définis pour les réactions non sévères, tels qu'ils sont présentés dans les différents documents de référence. Pour les antécédents de réaction immédiate répondant au critère 1-1-1, les personnes présentant un faible risque de refaire une réaction non sévère sont celles ayant développé une éruption urticarienne isolée. Toutefois, il a été mentionné qu'une véritable réaction médiée par les IgE est relativement rare en clinique. Pour être considérée comme non sévère, la réaction doit avoir été limitée à la peau, sans signes de gravité ni atteinte systémique. Elle doit avoir été caractérisée principalement par des rougeurs, avec ou sans prurit et localisée à une seule région du corps ou généralisée. Pour être incluse dans la catégorie à faible risque, la réaction doit également être survenue il y a plus de cinq ans ou durant l'enfance, puisque plus la réaction est ancienne, moins la probabilité d'une allergie persistante est élevée, ce qui réduit le risque de récurrence. En revanche, si la réaction s'est produite il y a cinq ans ou moins, le risque de récurrence en cas de réexposition peut être plus élevé. Dans ce contexte, il a été jugé plus prudent de classer les réactions récentes dans la catégorie à risque modéré de refaire une réaction non sévère, afin d'assurer une prise en charge plus sécuritaire.

Les critères définissant les réactions immédiates non sévères ont légèrement évolué par rapport à ceux proposés en 2017. Deux modifications principales ont été apportées : d'une part, l'angioedème a été retiré de la liste des manifestations considérées comme

non sévères; d'autre part, le critère de temporalité a été resserré, passant d'un intervalle de dix ans à cinq ans depuis la réaction alléguée.

Réactions retardées

En ce qui concerne les réactions retardées non sévères, les parties prenantes consultées se sont montrées en accord avec les critères actuellement établis. Comparativement à ceux proposés en 2017, ces critères ont toutefois été affinés afin de mieux refléter la nature des réactions observées en pratique clinique. Par ailleurs, le critère de temporalité a été levé, conformément aux raisons exposées à la section [2.1.6](#), permettant ainsi une évaluation plus appropriée des réactions survenues indépendamment du délai écoulé.

Ainsi, toutes les autres réactions cutanées isolées potentiellement retardées ne répondant pas aux critères 1-1-1 ont été classées dans la catégorie de faible risque, à condition qu'il s'agisse d'une éruption cutanée non sévère, c'est-à-dire avec ou sans prurit, sans desquamation, survenue pendant ou après la fin du traitement et s'étant résolue en moins de sept jours, quel que soit le délai écoulé depuis la réaction. Chez les enfants, cette limite de sept jours est toutefois moins pertinente, car bien que les éruptions cutanées non sévères durent généralement de deux à quatre jours, certaines peuvent persister quelques semaines. Dans cette population, puisque la prévalence des éruptions cutanées para-infectieuses est plus élevée, il a été mentionné que la majorité (près de 95 %) des réactions retardées cutanées observées en clinique peut être considérée comme étant non sévère.

2.2.2.2 Risque modéré

Les personnes considérées comme présentant des antécédents de risque modéré sont particulièrement difficiles à catégoriser en raison de l'imprécision des lignes directrices, de la variabilité des manifestations cliniques ainsi que du chevauchement des critères entre les catégories de risque. L'évolution récente des recommandations et des pratiques cliniques en lien avec la gestion des allergies médicamenteuses complexifie également la standardisation des critères de gravité, alors que l'éventail des symptômes rend la stratification du risque beaucoup plus complexe pour cette catégorie. Ce groupe comprend généralement les personnes rapportant des antécédents de réaction plus sévère telle que les réactions immédiates de type anaphylactique avec angioœdème, hypotension et détresse respiratoire ou la présence de symptômes gastro-intestinaux, ou encore les personnes avec des antécédents de réaction cutanée retardée importante, mais sans critères évocateurs d'un DRESS, d'un SJS/TEN ou d'une AGEP. D'après les différents documents consultés, en raison des critères souvent imprécis, l'évaluation des personnes qui se trouvent dans cette catégorie doit donc être individualisée, avec une prise en charge adaptée, y compris au besoin des tests cutanés et/ou de provocation sous supervision médicale [Khan *et al.*, 2022b; Broyles *et al.*, 2020b; Jeimy *et al.*, 2020].

Selon l'ensemble des commentaires recueillis, la catégorie de risque modérée est effectivement beaucoup plus complexe à gérer – surtout pour les cliniciens non spécialisés en allergologie. Selon l'expérience des différents allergologues consultés, il est difficile d'établir une prise en charge unique pour l'ensemble de cette catégorie

puisqu'elle regroupe plusieurs types de réactions différentes avec un continuum de risque qui est souvent moins bien défini que dans les catégories de risque faible ou élevé. L'enjeu principal est donc de stratifier correctement le niveau de risque et la gravité de la réaction antérieure puisque tout repose sur la capacité de la personne à décrire précisément sa réaction passée, la façon dont elle l'a vécue et son appréhension à l'idée de la revivre. Pour aider les cliniciens non spécialisés en allergologie, il est essentiel d'établir une liste de critères de gravité, qui permettrait d'identifier rapidement les personnes qui courent un plus grand risque de refaire une réaction allergique sévère, et que les cliniciens non spécialisés se l'approprient. Une première liste de critères de gravité avait été établie en 2017, mais elle s'est révélée trop simpliste pour permettre une stratification précise du risque. Des précisions ont donc été apportées afin de mieux encadrer l'évaluation de la gravité des réactions dans cette catégorie et d'en améliorer la pertinence clinique.

Les critères de gravité servent de repères pour aider le clinicien à évaluer la possibilité de réexposer ou non la personne à une *pénicilline*. Certaines d'entre elles accepteront un niveau de risque plus élevé, tandis que d'autres seront plus réticentes. L'objectif de ces critères est donc de définir une large catégorie de risque, couvrant un large éventail de situations, afin d'accompagner le clinicien dans sa prise de décision. Ils permettent d'adapter la prise en charge, de déterminer si une réintroduction du médicament est possible et d'orienter la personne vers une évaluation spécialisée si nécessaire. Lorsque les détails d'une histoire allergique antérieure sont flous pour la personne concernée, il est souvent probable que la réaction n'était pas sévère. Dans de tels cas, les critères de gravité ou de complication peuvent généralement être écartés avec plus de facilité.

Selon l'avis des allergologues consultés, les personnes considérées comme présentant un risque modéré de réaction à une *pénicilline* sont celles dont l'histoire clinique indique une probabilité modérée de véritable allergie, et donc un risque de récurrence plus important si l'antibiotique est repris sans évaluation, ainsi que celles susceptibles de développer une réaction sévère en cas de réexposition. La sévérité d'une réaction est généralement déterminée par la présence de critères de gravité, permettant d'évaluer son impact clinique et le risque encouru par la personne touchée.

Réactions immédiates

De façon générale, les parties prenantes consultées sont en accord avec les recommandations récentes qui visent à inclure les réactions anaphylactiques dans cette catégorie de risque. Dans la version de 2017, l'anaphylaxie constituait le seul critère retenu pour définir ce niveau de risque. Dans la version actuelle, certaines précisions ont toutefois été ajoutées afin de clarifier les situations cliniques concernées. De plus, le caractère récent de la réaction n'influence plus les modalités de prise en charge. Ce changement permet d'uniformiser les mesures de sécurité, en les fondant uniquement sur la gravité de la réaction antérieure, et ce, indépendamment du délai écoulé depuis l'événement présumé allergique.

Ainsi, les critères de gravité pour les réactions immédiates (répondant aux critères 1-1-1) devraient inclure une éruption cutanée caractérisée par des rougeurs diffuses et un prurit, associée à au moins l'un des symptômes suivants : angioœdème, hypotension ou perte de conscience, difficulté respiratoire, manifestations cardiovasculaires et/ou symptômes gastro-intestinaux sévères. Bien que les réactions anaphylactiques avec atteinte digestive soient considérées comme rares et atypiques lors de la prise d'une *pénicilline*, elles restent néanmoins possibles. Ce critère, inclus dans la plupart des recommandations des sociétés savantes telles que le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et l'AAAAI, a donc été proposé pour figurer dans la liste [AAAAI, 2023; CDC, 2021]. Cependant, l'interprétation de ce critère demeure problématique pour des allergologues consultés qui redoutent qu'il mène à confondre une simple intolérance digestive – comme celle souvent observée avec l'amoxicilline-clavulanate – avec une réaction anaphylactique. Seuls les symptômes gastro-intestinaux graves, tels que douleurs abdominales intenses, vomissements répétés, diarrhées soudaines et abondantes, doivent être pris en compte. Il a été rappelé toutefois que si la réaction antérieure présente ces types de symptômes gastro-intestinaux et qu'elle répond aux critères 1-1-1, il est approprié de considérer ce cas comme une anaphylaxie probable. Selon les avis recueillis, bien qu'un délai de plus ou moins cinq ans puisse avoir une influence notable sur le niveau de risque de récurrence d'une réaction allergique, il ne devrait pas nécessairement entraîner une modification de la prise en charge dans les cas où il existe des antécédents de réactions sévères, où la prudence est de mise. Par conséquent, le critère des cinq ans ne s'applique pas de manière pertinente à cette catégorie de risque – même si, en général, le risque de récurrence tend à diminuer lorsque la réaction remonte à plus de cinq ans.

Réactions retardées

Les réactions retardées relevant de cette catégorie sont peu décrites ou insuffisamment expliquées dans la littérature selon les allergologues consultés. Or, il importe de bien définir ce type de réaction pour guider les professionnels de la santé qui y sont moins exposés dans leur pratique.

D'après les allergologues consultés, la durée prolongée d'une éruption cutanée, généralement supérieure à sept jours, est souvent considérée chez les adultes comme un indicateur de gravité dans les réactions cutanées retardées. Cette règle s'applique cependant moins bien dans la population pédiatrique, puisque, bien que les éruptions cutanées bénignes chez les enfants durent généralement de deux à quatre jours, certaines éruptions cutanées peuvent persister de deux à quatre semaines. Dans le but de raffiner la stratification de ce type de réaction, l'ajout de critères de gravité supplémentaires a donc été proposé. Ces précisions viennent bonifier la version actuelle, celle de 2017 étant moins détaillée et moins exhaustive à cet égard. Une réaction retardée est considérée comme sévère si l'éruption cutanée couvre une portion significative de la surface corporelle. Cependant, malgré la pertinence de ce critère, il a été mentionné qu'il reste difficile pour les personnes d'estimer avec précision le pourcentage de surface corporelle atteinte, surtout lorsque l'événement remonte à plus d'un mois. Même les spécialistes peuvent éprouver certaines difficultés à effectuer une

telle estimation. Par conséquent, comme des pourcentages précis ne peuvent être attribués, l'appréciation de ce critère demeure subjective. Les complications cutanées, telles que la desquamation ainsi que l'apparition de vésicules, de bulles ou de pustules, ont été maintenues dans la liste des critères de gravité, conformément à ce qui avait été décrit dans la version de 2017. Toutefois, certains cliniciens estiment que ce critère présente une utilité limitée en raison du manque de connaissance générale de ces manifestations par des non-spécialistes en allergologie ou en dermatologie, ce qui peut entraîner des interprétations variables. Il a été rappelé que, pour appartenir à cette catégorie, les réactions cutanées ne doivent pas être associées à une atteinte systémique, à de la fièvre ou à une atteinte d'organe. De même, les réactions retardées survenues pendant l'enfance ou les réactions cutanées de type urticarien qui persistent plus de 24 heures ne devraient pas être prises en compte dans la décision de réintroduire ou non une *pénicilline* puisqu'elles sont rarement de nature allergique et plutôt d'origine para-infectieuse. C'est d'autant important de les exclure de la liste, car ces éruptions remplissent presque tous les critères de gravité d'une réaction retardée sévère, à l'exception de la desquamation. Ici encore, le caractère récent de la réaction n'est plus considéré, car le délai écoulé depuis sa survenue n'est pas pertinent pour ce type de réaction et n'a pas d'impact sur la prise en charge clinique. La maladie sérique a été retirée de cette catégorie de risque et est désormais incluse parmi les cas particuliers, pour lesquels une prise en charge clinique distincte est généralement envisagée (voir la section [2.2.2.4](#)).

En résumé, la catégorie à risque modéré de refaire une réaction sévère regroupe les personnes ayant présenté des symptômes anaphylactiques sans détresse respiratoire majeure ou d'intubation, ou encore celles rapportant une réaction cutanée d'apparition retardée suffisamment significative pour nécessiter une approche encadrée et plus sécuritaire lors de la réintroduction d'une *pénicilline*.

La prise en charge clinique subséquente dépend ensuite de l'état de santé de la personne concernée, de la situation clinique et des solutions alternatives disponibles. Toutefois, selon les commentaires recueillis, l'établissement de critères de gravité précis favorise une plus grande uniformité dans les décisions cliniques, et ce, peu importe les prescripteurs. Des critères de gravité clairs facilitent également la discussion éclairée avec les patients, leur permettant de mieux comprendre leurs différents niveaux de risque et d'être acteurs de leur prise en charge clinique.

2.2.2.3 Risque élevé

Selon les plus récentes recommandations en allergologie, les personnes considérées comme présentant un risque élevé d'allergie aux bêta-lactamines sont celles ayant des antécédents de réactions très sévères. Ces réactions incluent principalement des atteintes systémiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. À l'instar de l'INESSS en 2017, certaines lignes directrices classent les antécédents de réaction anaphylactique comme étant à haut risque [Pano-Pardo *et al.*, 2023; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021; Jeimy *et al.*, 2020], tandis que d'autres les considèrent comme étant à risque modéré, selon le contexte clinique, notamment si la réaction s'est produite il y a longtemps ou si

elle était moins sévère [Khan *et al.*, 2022b; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b]. Les recommandations varient donc en fonction de la nature exacte de la réaction et du temps écoulé depuis celle-ci. Selon les documents récents consultés, les antécédents de symptômes à haut risque les plus souvent cités comprennent le développement des symptômes suivants après l'administration de *pénicillines* :

- **Allergie immédiate** : Antécédents de réaction anaphylactique caractérisée par des symptômes tels que détresse respiratoire, hypotension ou atteinte multisystémique [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021; Jeimy *et al.*, 2020], surtout si la réaction s'est produite dans les dernières années.
- **Allergie retardée** : Réaction cutanée sévère avec atteintes des muqueuses ou desquamation, présence de bulles, de pustules ou de vésicules et/ou associée à un risque de complications graves, telles que le DRESS, le SJS/TEN ou l'AGEP [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021; ASCI, 2020; Jeimy *et al.*, 2020; NSHA, 2020];
- **Toute réaction** (immédiate ou retardée) ayant nécessité un traitement, une visite à l'urgence ou une hospitalisation pendant l'épisode présumé d'allergie [Pano-Pardo *et al.*, 2023].

D'après les allergologues consultés, les personnes classées dans la catégorie de risque élevé sont celles dont l'histoire clinique suggère une forte probabilité de véritable allergie et, par conséquent, un risque accru de récurrence en cas de réexposition sans évaluation préalable, ainsi que celles présentant un potentiel de réaction particulièrement sévère. Cette approche est conforme aux recommandations en vigueur, mais des précisions supplémentaires ont été apportées afin de mieux définir et distinguer les types de réactions incluses dans cette catégorie.

Réactions immédiates

Les réactions anaphylactiques sont classées selon leur gravité, allant de formes modérées à un choc anaphylactique avec intubation potentiellement fatal. Afin de mieux différencier les niveaux de sévérité et d'adapter les modalités de prise en charge ainsi que la réintroduction des bêta-lactamines, les allergologues consultés ont proposé de graduer les réactions anaphylactiques en fonction de la gravité des symptômes et des organes touchés, permettant ainsi une approche plus ciblée. Comparativement aux travaux de 2017, il est dorénavant accepté dans la communauté des spécialistes en allergie que seuls les cas de choc anaphylactique ayant nécessité une intubation ou ayant entraîné un arrêt cardiaque sont à très haut risque, les réactions anaphylactiques sans intubation étant maintenant catégorisées comme un risque modéré de refaire une réaction sévère.

Réactions retardées

Les réactions allergiques retardées très sévères et considérées comme étant à haut risque incluent désormais uniquement les syndromes cutanés graves associés à une atteinte systémique et à un risque de complications sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* : DRESS) ainsi que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis* : AGEP). Contrairement à la version de 2017, l'anémie hémolytique ainsi que les atteintes rénales et hépatiques ont été exclues de cette catégorie de risque. Elles sont désormais incluses parmi les cas particuliers, car elles requièrent généralement une prise en charge clinique distincte et ne justifient pas nécessairement les mêmes précautions que celles associées aux réactions très sévères lors de la réadministration de bêta-lactamines.

En cas d'antécédent de réaction très sévère, il est essentiel de diriger rapidement la personne vers un allergologue pour une évaluation approfondie, sans attendre une situation d'urgence nécessitant une bêta-lactamine. Une consultation précoce, idéalement en phase aiguë, facilite l'identification des risques et permet une meilleure prise en charge.

2.2.2.4 Cas particuliers

Certaines réactions retardées ne s'inscrivent pas clairement dans les catégories de risque standard, en raison de la diversité des manifestations allergiques et de la variabilité des antécédents cliniques. Bien que les documents analysés offrent peu d'informations à ce sujet, les allergologues consultés ont souligné l'importance de sensibiliser les cliniciens au fait que certaines de ces réactions, bien que rares, nécessitent une prise en charge clinique particulière et adaptée.

Maladie sérique et pseudo-maladie sérique

Les recommandations concernant la prise en charge des personnes déclarant des symptômes compatibles avec une maladie sérique après l'utilisation d'une bêta-lactamine ne font pas l'objet d'un consensus dans la littérature. Certaines lignes directrices classent ces personnes dans une catégorie à risque modéré, suggérant qu'une réintroduction prudente sous surveillance médicale peut être envisageable [Jeimy *et al.*, 2020]. D'autres les placent dans une catégorie de risque élevé, recommandant une éviction stricte des bêta-lactamines et une substitution par une autre classe d'antibiotiques [Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021]. En raison de ces divergences, la prise en charge dépend donc souvent de l'évaluation individuelle du risque global par le clinicien.

Selon les commentaires recueillis des allergologues consultés, la divergence observée dans les recommandations pourrait en grande partie s'expliquer par l'absence de distinction claire entre une véritable maladie sérique et une pseudo-maladie sérique (*serum sickness-like reaction*). Puisque les recommandations actuelles ne différencient

pas ces deux entités, elles peuvent surestimer le risque pour certaines personnes (celles ayant une pseudo-maladie sérique) et les classer à tort dans une catégorie à risque élevé, menant à une éviction stricte et parfois excessive des bêta-lactamines. Selon les allergologues consultés, il paraît essentiel de mieux distinguer ces situations afin d'affiner la stratification du risque, d'éviter des exclusions inutiles et d'optimiser le choix des options thérapeutiques. Cette clarification permet également d'actualiser les pratiques cliniques en tenant compte des évolutions depuis les recommandations de l'INESSS formulées antérieurement.

La maladie sérique, telle que décrite dans les travaux de 2017, est une réaction immunologique de type III qui survient généralement après l'administration de sérums ou de médicaments contenant des protéines étrangères, souvent d'origine animale (p. ex., sérum de cheval ou anticorps monoclonaux). Elle se caractérise par des symptômes tels que des éruptions cutanées (généralement une urticaire prurigineuse), des douleurs articulaires, de la fièvre et parfois des symptômes plus graves touchant d'autres organes tels que les reins ou le foie (plus rare). La maladie sérique survient habituellement de 5 à 14 jours après l'exposition à l'allergène. Selon l'expérience des allergologues consultés, aucun cas de maladie sérique n'a été observé à ce jour à la suite de l'administration de *pénicillines* dans leur pratique clinique. Les médicaments classiques associés à la maladie sérique sont le sérum antitétanique et la globuline antithymocyte (ATG), utilisés principalement pour induire une immunosuppression. Ces deux traitements contiennent des protéines animales, souvent d'origine équine, ce qui peut déclencher une hypersensibilité à ces protéines étrangères. Au Canada, le sérum antitétanique d'origine équine n'est toutefois presque plus utilisé, car il existe des solutions alternatives plus sûres telles que les sérums humains ou les produits recombinants, selon les commentaires recueillis.

Bien que certaines réactions liées à la prise d'une bêta-lactamine puissent se manifester par des symptômes semblables à ceux observés lors d'une maladie sérique (p. ex., éruptions cutanées, arthralgie, fièvre), elles ne sont pas considérées comme étant une véritable maladie sérique, mais plutôt comme des réactions pseudo-sériques. Puisque les différences entre les deux affections ne sont pas toujours bien comprises par les cliniciens de première ligne, le terme « réaction de type maladie sérique » est préféré. Comme mentionné lors de la phase initiale des travaux, la physiopathologie exacte reste encore mal définie, mais les réactions de type maladie sérique seraient non allergiques et plutôt d'origine para-infectieuse dans la majorité des cas (surtout chez les enfants). De l'avis des allergologues consultés, ce type de réaction est plutôt rare suivant la prise de *pénicillines*, mais est associé plus fréquemment à la prise du céfaclor (non disponible au Canada). Ainsi, pour les personnes qui présentent des symptômes compatibles avec ce type de réaction (bien que rare), ces réactions se classent plutôt dans la catégorie à faible risque de refaire une réaction non sévère. Cette catégorisation repose sur le fait que le risque d'une véritable allergie est faible et que la réaction observée est non sévère avec un pronostic généralement très favorable.

Réactions retardées avec atteintes d'organes et des fonctions hématologiques

Les documents analysés fournissent peu d'informations sur ces situations spécifiques. Conformément aux recommandations établies par l'INESSS en 2017, les sources américaines [Broyles *et al.*, 2020a; 2020b] et canadiennes [Jeimy *et al.*, 2020] classent les personnes rapportant une anémie hémolytique dans la catégorie à haut risque, et une éviction stricte des bêta-lactamines est recommandée. En revanche, aucune indication précise n'est donnée concernant la stratification du risque et les modalités de prise en charge des autres types de réactions retardées avec atteintes d'organes ou des fonctions hématologiques qui peuvent survenir.

Selon les commentaires recueillis, plusieurs de ces réactions telles que les neutropénies et thrombocytopénies surviennent fréquemment dans des contextes para-infectieux. Au contraire, les cas liés à une véritable réaction allergique sont beaucoup plus rares et représentent une faible proportion des allergies médicamenteuses signalées. Une anamnèse approfondie et, au besoin, des tests complémentaires sont donc essentiels pour les différencier. Les cas d'antécédents d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, d'hépatite médicamenteuse, de néphrite interstitielle, de neutropénie ou de thrombocytopénie – quel que soit le délai écoulé depuis la réaction – ont été classés dans une catégorie de risque distincte, car ils nécessitent généralement une évaluation approfondie et une prise en charge clinique adaptée (voir la section [2.3.5](#)).

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- Une personne véritablement allergique à une *pénicilline* aura tendance à refaire une réaction de même type et de sévérité semblable lors d'une réexposition à la *pénicilline* en cause ou à une autre *pénicilline*.
- Lorsque les détails d'une histoire allergique antérieure sont flous pour la personne concernée, il est souvent probable que la réaction n'était pas sévère.
- Les réactions de type maladie sérique sont plutôt rares suivant la prise de *pénicillines* et seraient non allergiques, mais plutôt d'origine para-infectieuse dans la majorité des cas (surtout chez les enfants).

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le risque de récurrence **devrait** être stratifié en trois niveaux (faible, modéré, élevé) en fonction du type de réaction (immédiate ou retardée), de sa sévérité et, dans certains cas, du délai écoulé depuis la réaction antérieure.

Risque FAIBLE de récurrence d'une réaction non sévère

- Les personnes considérées comme présentant un risque faible de récurrence à une *pénicilline* **devraient** être celles dont l'histoire clinique indique une probabilité très faible de véritable allergie à une *pénicilline* ou celles susceptibles de développer une réaction non sévère en cas de réexposition.
 - **Réaction immédiate** : Antécédent de réaction cutanée isolée NON sévère (p. ex., urticaire) avec rougeurs, limitée à une seule partie du corps ou généralisée, avec ou sans prurit ET survenue il y a plus de cinq ans OU dans l'enfance (12 ans ou moins). Si la réaction est survenue il y a cinq ans ou moins ET après l'âge de 12 ans, le risque de récurrence **devrait** être considéré comme étant modéré.
 - **Réaction retardée** : Antécédent de réaction cutanée isolée NON sévère (p. ex., éruption maculopapuleuse), avec ou sans prurit, sans desquamation, apparue durant ou après la fin du traitement ET disparue en moins de 7 jours (peut persister quelques semaines chez les enfants) – peu importe le délai depuis la survenue de la réaction.

Risque MODÉRÉ de récurrence d'une réaction sévère

- Les personnes présentant un risque modéré de récurrence à une *pénicilline* **devraient** inclure celles dont l'histoire clinique suggère une probabilité modérée de véritable allergie ou un risque de réaction sévère en cas de réexposition, notamment en présence de critères de gravité – peu importe le délai depuis la survenue de la réaction.
 - **Réaction immédiate** : Réaction cutanée avec rougeurs diffuses prurigineuses ET au moins un de ces symptômes : angioœdème, hypotension ou perte de connaissance, difficulté respiratoire, symptômes cardiovasculaires, symptômes gastro-intestinaux sévères tels que douleur abdominale intense, vomissements répétés, diarrhées soudaines et abondantes (p. ex., anaphylaxie SANS choc ni intubation).
 - **Réaction retardée** : Éruption cutanée SÉVÈRE ayant duré 7 jours ou plus ET touchant une portion importante de la surface corporelle, ayant pu entraîner une desquamation cutanée, des bulles, des vésicules ou des pustules, sans

atteinte systémique (p. ex., fièvre ou atteinte d'organes) et ne correspondant pas à de l'urticaire ou à de l'angioœdème.

Risque ÉLEVÉ de récurrence d'une réaction TRÈS SÉVÈRE

- Les personnes présentant un risque élevé de récurrence **devraient** inclure celles dont l'histoire clinique suggère une forte probabilité de véritable allergie ainsi que celles présentant un potentiel de réaction particulièrement sévère – peu importe le délai depuis la survenue de la réaction.
 - **Réaction immédiate** : Choc anaphylactique avec intubation OU arrêt cardiaque.
 - **Réaction retardée** : Réaction cutanée très SÉVÈRE de type AGEF, DRESS, STS/TEN.

Cas particuliers

- Les personnes qui présentent des symptômes compatibles avec les réactions de type maladie sérique (bien que rares) **devraient** être classées dans la catégorie à faible risque de refaire une réaction non sévère.
- Les cas d'antécédents d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, d'hépatite médicamenteuse, de néphrite interstitielle, de neutropénie ou de thrombocytopénie – quel que soit le délai écoulé depuis la réaction – **devraient** être classés dans une catégorie de risque distincte, car ils nécessitent généralement une évaluation approfondie et une prise en charge clinique adaptée.

2.2.3 Risque de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines

À l'instar des travaux de l'INESSS publiés en 2017, l'ensemble des documents consultés recommande un encadrement lors de la réintroduction des bêta-lactamines chez une personne ayant des antécédents d'allergie à une *pénicilline*. Après l'évaluation et la stratification des risques d'allergie réelle et des récurrences, l'autre type de risque important à examiner est celui des réactions croisées avec la bêta-lactamine ciblée pour prévenir ou traiter une infection.

Lors du choix d'une bêta-lactamine chez une personne présentant des antécédents d'allergie aux *pénicillines* (soupçonnés ou confirmés), la plupart des sources consultées soulignent l'importance d'évaluer le risque de réactions croisées entre l'antibiotique initialement impliqué et celui de remplacement envisagé. À ce sujet, plusieurs études et revues ont été publiées, notamment un article présentant deux revues systématiques avec méta-analyses de Picard et collaborateurs, qui découlent des travaux de l'INESSS en 2017 [Picard *et al.*, 2019]. Cet article évalue le risque absolu de réactions croisées entre les *pénicillines* et d'autres classes de bêta-lactamines, telles que les céphalosporines et les carbapénèmes, en s'appuyant sur un échantillon de plus de 2 000 personnes allergiques à une *pénicilline*. Selon les données actuellement disponibles dans la littérature, y compris la revue systématique avec méta-analyses

réalisée dans le cadre des travaux antérieurs, les carbapénèmes présentent un risque de réactions croisées plus faible avec les *pénicillines*, et peuvent généralement être utilisés de façon sécuritaire chez la majorité des personnes étiquetées comme allergiques à une *pénicilline*, sauf en cas de réaction très sévère. Les procédures entourant la réintroduction d'une autre *pénicilline* ou d'une céphalosporine varient toutefois d'un document à l'autre, selon la gravité de la réaction initiale et de la similitude des structures chimiques entre les antibiotiques concernés. D'après les documents consultés, l'application clinique des recommandations peut également varier et dépend largement de la formation des cliniciens et de leur accès à des ressources adaptées.

La comparaison des structures chimiques des deux antibiotiques constitue également un élément clé dans cette évaluation. Dans ce contexte, les tableaux de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines – élaborés par divers groupes de travail et documents de référence – peuvent s'avérer utiles pour guider les cliniciens dans le choix d'une solution alternative sécuritaire, notamment celui proposé dans l'article de Picard et collaborateurs [Picard *et al.*, 2019].

2.2.3.1 Actualisation de la modélisation moléculaire

À la demande de l'INESSS, le laboratoire de chimie médicinale du Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval a procédé à la mise à jour des données présentées dans le tableau des similarités structurales et physicochimiques entre les bêta-lactamines (Figure 2A), initialement publiées dans l'article de Picard et collaborateurs [2019]. Cette mise à jour intègre les données relatives aux céphalosporines de 5^e génération, soit le ceftobiprole et le ceftozolane, qui n'avaient pas été prises en compte dans l'analyse originale. Cette démarche visait à approfondir la compréhension des interactions moléculaires propres à ces antibiotiques et à soutenir l'évaluation de leur potentiel allergène dans le contexte d'une allergie présumée aux *pénicillines*. La même méthodologie que celle utilisée précédemment a été appliquée. Globalement, l'approche vise à établir des scores de ressemblance issus de la modélisation moléculaire, évalués en fonction des similarités structurales des chaînes latérales R1 et des propriétés physicochimiques (p. ex., pKa, charge, polarité, hydrophobicité, donneur ou accepteur de liaison hydrogène) entre les différentes bêta-lactamines. À la suite de l'analyse des différentes molécules, l'équipe du laboratoire de chimie médicinale a attribué un score de ressemblance de 0 à 1 entre les différentes *pénicillines* et céphalosporines étudiées. Les résultats ont été subdivisés en quatre catégories selon des valeurs seuils préétablies en fonction du score de ressemblance obtenu, des données probantes de la littérature et des risques absolus de réactions croisées obtenus dans la méta-analyse [Picard *et al.*, 2019] ainsi que de l'expérience clinique des allergologues consultés lors des travaux de 2017. Afin de simplifier l'analyse visuelle des résultats, un code de quatre couleurs a été attribué à chacune des valeurs seuils.

Les analyses menées avec le ceftolozane et le ceftobiprole ont révélé un score de ressemblance inférieur à 0,100 par rapport à la plupart des *pénicillines*, ce qui permet de les classer aux côtés des autres céphalosporines dont les chaînes latérales sont différentes de celles des *pénicillines* (voir le [tableau 3](#) – seules les céphalosporines disponibles au Canada sont présentées).

Selon des allergologues consultés, l'idée que les céphalosporines présentent en général un très faible risque de réactions croisées commence à être de plus en plus acceptée dans la communauté médicale. Bien que la pratique ait légèrement évolué ces dernières années, une certaine réticence persiste toutefois chez les prescripteurs non allergologues à prescrire certaines céphalosporines aux personnes ayant un antécédent de réaction présumée allergique à une *pénicilline*. De plus, malgré une meilleure sensibilisation aux notions de similitudes et de différences entre les bêta-lactamines, plusieurs seraient encore peu familiers avec le concept de similarité structurale des céphalosporines – la compréhension des risques de réactions croisées restant inégale.

Par ailleurs, selon les allergologues consultés, il n'existe aucune différence significative en matière de risque de réactions croisées entre une céphalosporine différente et un carbapénème chez une personne avec un antécédent de réaction allergique ou présumée allergique à une *pénicilline*. Bien que la méta-analyse de 2019 ait mis en lumière certaines données, les analyses n'ont pas permis de démontrer des données convaincantes en raison du manque de données robustes et des limites méthodologiques des études incluses dans la méta-analyse.

Tableau 3 Tableau comparatif des scores de ressemblance et du degré de similitude entre les *pénicillines* et les céphalosporines aux niveaux structural et physicochimique

| Céphalosporines | | Pénicillines | | | | | |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | | Pénicilline G | Pénicilline V | Ampicilline* | Amoxicilline* | Cloxacilline | Pipéracilline |
| 1 ^e | Céfadroxil | 0,371 | 0,220 | 0,618 | 1,000 | 0,179 | 0,060 |
| | Céphalexine | 0,592 | 0,333 | 1,000 | 0,618 | 0,208 | 0,043 |
| | Céfazoline | 0,176 | 0,110 | 0,099 | 0,088 | 0,078 | 0,032 |
| 2 ^e | Céfoxitine | 0,330 | 0,245 | 0,211 | 0,180 | 0,148 | 0,043 |
| | Cefprozil | 0,371 | 0,220 | 0,618 | 1,000 | 0,179 | 0,060 |
| | Céfuroxime | 0,304 | 0,220 | 0,274 | 0,248 | 0,320 | 0,044 |
| 3 ^e | Céfixime | 0,110 | 0,110 | 0,098 | 0,157 | 0,219 | 0,084 |
| | Céfotaxime | 0,141 | 0,090 | 0,138 | 0,142 | 0,249 | 0,049 |
| | Ceftazidime | 0,092 | 0,087 | 0,092 | 0,142 | 0,198 | 0,064 |
| | Ceftriaxone | 0,141 | 0,090 | 0,138 | 0,142 | 0,249 | 0,049 |
| 4 ^e | Cefepime | 0,141 | 0,090 | 0,138 | 0,142 | 0,249 | 0,049 |
| 5 ^e | Ceftozolane | 0,046 | 0,044 | 0,044 | 0,092 | 0,150 | 0,064 |
| | Ceftobiprole | 0,081 | 0,051 | 0,075 | 0,091 | 0,172 | 0,047 |



2.2.3.2 Mise à jour des risques de réactions entre *pénicillines* et céphalosporines ou carbapénèmes

Mise à jour des revues systématiques avec méta-analyse sur les risques de réactions croisées entre les *pénicillines* et les céphalosporines ou carbapénèmes

L'article publié par Picard et collaborateurs, en 2019 dans le cadre initial de ces travaux présente des résultats de méta-analyses sur les risques absolus de réactions croisées entre les *pénicillines* et les céphalosporines/carbapénèmes chez des personnes ayant une allergie confirmée aux *pénicillines*. Dans cet article, les céphalosporines ont été classées selon la similarité de leur chaîne latérale R1 et de leurs propriétés structurales et physicochimiques avec celles des *pénicillines*. Cette évaluation a été réalisée à l'aide de la modélisation moléculaire, permettant de générer des scores de ressemblance. Aucune analyse de similarité structurale ou physicochimique n'a été effectuée entre les *pénicillines* et les carbapénèmes. Les principales conclusions de ces travaux publiés en 2019 sont les suivantes [Picard *et al.*, 2019] :

- **Céphalosporines** : Le risque de réactions croisées varie en fonction de la similarité de la chaîne latérale R1 entre la *pénicilline* en cause et la céphalosporine envisagée :
 - pour les aminocéphalosporines partageant une chaîne latérale identique avec certaines *pénicillines* (score de similarité = 1), le risque absolu est de 16,45 % [IC 95 % : 11,07-23,75];
 - pour les céphalosporines avec un score de similarité intermédiaire (de 0,563 à 0,714), le risque absolu est de 5,60 % [IC 95 % : 3,46-8,95];
 - pour les céphalosporines avec un faible score de similarité (inférieur à 0,4), le risque est de 2,11 % [IC 95 % : 0,98-4,46], indépendamment de la génération de la céphalosporine.
- **Carbapénèmes** : Le risque de réactions croisées avec les carbapénèmes chez les personnes allergiques aux *pénicillines* est estimé à 0,87 % [IC 95 % : 0,32-2,32].

Cette approche a permis de quantifier le risque absolu de réactions croisées en fonction des similarités structurales et physicochimiques entre les *pénicillines* et les autres bêta-lactamines, offrant ainsi des informations précieuses pour orienter les décisions cliniques. Afin d'actualiser les connaissances sur ces risques, une mise à jour des deux revues systématiques a été réalisée, intégrant six nouvelles études publiées depuis 2019 en suivant la méthodologie décrite dans l'article d'origine. Les études ont été sélectionnées selon les mêmes critères d'inclusion afin d'assurer la cohérence des analyses [Picard *et al.*, 2019]. Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- **Population étudiée** : Enfants et adultes présentant une allergie confirmée aux *pénicillines* (immédiate ou retardée) à l'aide d'un test cutané ou d'un test de provocation.

- **Nombre de personnes** : Études rapportant au moins 5 personnes allergiques aux *pénicillines* ayant reçu une céphalosporine ou un carbapénème.
- **Données exploitables** : Possibilité d'extraire des données individuelles sur les réactions croisées.
- **Période de publication** : Articles publiés de 2019 à 2024.

Au total, 6 nouvelles études ont été incluses [Belmont *et al.*, 2023; Exius *et al.*, 2021; Bogas *et al.*, 2020; Romano *et al.*, 2020; Sanchez de Vicente *et al.*, 2020; Trubiano *et al.*, 2020a], ajoutant 430 individus à la méta-analyse, dont 384 ayant reçu une céphalosporine et 46 un carbapénème. Avec ces ajouts, les revues systématiques avec méta-analyses couvrent désormais 34 études et un total de 2 640 personnes ayant une allergie confirmée aux *pénicillines*. En cas de doute sur la validité des études et leur conformité à nos critères d'inclusion, les allergologues du comité consultatif ont été consultés pour trancher.

Seules les analyses concernant des bêta-lactamines pour lesquelles de nouvelles données étaient disponibles ont été actualisées. Les graphiques en forêt (*forest plots*) ont été mis à jour afin d'intégrer les nouvelles données issues des études récemment incluses. De plus, des analyses d'influence ont été réalisées pour évaluer l'impact de certaines études sur les résultats globaux des méta-analyses. Cette approche permet d'examiner comment l'exclusion d'une seule étude influence l'estimation globale du risque de réactions croisées. Ces analyses renforcent ainsi la robustesse des conclusions en identifiant des études ayant éventuellement un poids disproportionné sur les résultats finaux.

De manière générale, les études nouvellement incluses dans cette mise à jour rapportaient des taux de réactivité comparables à ceux observés dans les études incluses dans les revues systématiques avec méta-analyses de 2019. Toutefois, une exception notable concerne les données sur le céfadroxil, issues de l'étude de Bogas et collaborateurs, qui ont montré un taux de réactivité nettement plus élevé, dépassant 30 % [Bogas *et al.*, 2020]. Selon les allergologues consultés, plusieurs raisons peuvent expliquer les résultats de cette étude :

- **Possibilité de faux positifs** : Il existe un risque de faux positifs dans les tests cutanés. Concernant le céfadroxil, environ huit personnes ont été considérées comme positives malgré des papules inférieures à 3 mm. Or, ces résultats auraient peut-être dû être interprétés comme douteux, ce qui aurait pu justifier une provocation orale pour confirmer ou infirmer la réactivité. Le fait d'avoir classé ces cas directement comme positifs pourrait avoir surestimé le taux de réactivité croisée.
- **Réactions immédiates** : L'équipe espagnole a inclus exclusivement des personnes ayant des réactions immédiates, dans le but d'effectuer des analyses approfondies sur les IgE spécifiques, tant directes que par inhibition. Les réactions immédiates, médiées par des anticorps IgE, sont généralement plus susceptibles d'entraîner des réactivités croisées que les réactions retardées, qui

sont plutôt médiées par des lymphocytes. Cette sélection rendrait donc la population étudiée peu représentative de la population québécoise puisque – selon les commentaires recueillis – le taux d’allergie immédiate aux *pénicillines* est relativement faible au Canada (moins de 5 %).

- **Nature rétrospective de l’étude** : L’étude présente une méthodologie rétrospective pour l’analyse des données cliniques et des tests cutanés, tandis que l’analyse des IgE spécifiques a été réalisée de manière prospective à partir d’une biobanque. Le caractère rétrospectif de l’étude pourrait ainsi introduire un biais de sélection, avec une possible surreprésentation des cas les plus sévères, qui sont davantage susceptibles d’entraîner des réactions croisées. Ce biais pourrait avoir un impact sur l’interprétation des résultats et la généralisation des conclusions.

Bien que cette étude ait été menée par le même groupe de recherche que celle publiée en 1996 sur le même sujet (Miranda et collaborateurs, déjà incluse dans la revue systématique avec méta-analyses de 2019 portant sur les réactions croisées avec les céphalosporines [Miranda *et al.*, 1996]), les participants des deux études sont distincts (communication personnelle avec l’auteur). C’est pourquoi l’ensemble des données présentées dans l’article de Bogas a pu être utilisé [Bogas *et al.*, 2020]. Selon les différentes analyses statistiques effectuées, bien que l’étude de Bogas et collaborateurs présente un taux de réactivité élevé, son influence reste limitée sur l’estimation globale du risque absolu pour le céfadroxil, probablement en raison de son poids relatif, du partage de l’hétérogénéité avec d’autres études et du modèle statistique utilisé.

L’ensemble des résultats de la mise à jour est résumé dans le tableau ci-après. Le détail est quant à lui présenté dans l’annexe H du document *Annexes complémentaires* (graphiques en forêt [*forest plots*] et analyses d’influence).

Tableau 4 Mise à jour du risque absolu de réactions croisées pour les bêta-lactamines avec des données révisées chez les personnes ayant une allergie confirmée aux *pénicillines*

| Bêta-lactamine | Picard <i>et al.</i> , 2019 | | | Mise à jour 2025 | | Total | | |
|------------------|-----------------------------|---------|---------------------|------------------|-------|-------|---------|---------------------|
| | Étude | n/N | RA% [95 % IC] | Étude | n/N | Étude | n/N | RA% [95 % IC] |
| *Céphalexine [1] | 8 | 97/693 | 14,00 [11,61-16,79] | 2 | 4/44 | 10 | 101/737 | 13,7 [11,41-16,38] |
| *Céfadroxil [1] | 6 | 65/557 | 12,65 [5,85-25,26] | 1 | 19/54 | 7 | 84/611 | 15,20 [7,51-28,35] |
| Céfazoline [1] | 3 | 1/75 | 1,33 [0,19-8,86] | 2 | 1/149 | 5 | 2/224 | 0,89 [0,22-3,50] |
| Céfuroxime [2] | 14 | 16/984 | 0,96 [0,26-3,51] | 3 | 2/203 | 17 | 18/1187 | 1,02 [0,36-2,84] |
| Ceftriaxone [3] | 9 | 13/843 | 0,99 [0,25-3,87] | 1 | 1/137 | 10 | 14/980 | 1,00 [0,31-3,12] |
| Ceftibuten [3] | 3 | 0/153 | 0,00 [0,00-2,40] | 1 | 1/131 | 4 | 1/337 | 0,35 [0,05-2,46] |
| Imipénème | 9 | 11/915 | 0,79 [0,21-2,88] | 1 | 0/46 | 10 | 11/961 | 0,69 [0,18-2,64] |
| CH. identique | 12 | 173/802 | 16,45 [11,07-23,75] | 3 | 23/98 | 15 | 196/900 | 16,28 [11,05-23,34] |
| CH. similaire | 6 | 27/474 | 5,60 [3,46-8,95] | 0 | 0 | 6 | 27/474 | 5,60 [3,46-8,95] |
| CH. différente | 17 | 31/1153 | 2,11 [0,98-4,46] | 5 | 4/352 | 22 | 35/1505 | 1,86 [0,98-3,51] |

* Céphalosporine avec des chaînes latérales semblables aux *pénicillines*.

CH : Chaîne latérale

CH identique (score de ressemblance = 1,00) : céfadroxil, céphalexine, cefatrizine, cefaclor et cefprozil

CH similaire (score de ressemblance 0,563-0,714) : céphalotin, céphaloridine, céfamandole

CH différente (score de ressemblance inférieur à 0,4) : céfazoline, céfuroxime, céfixime, céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefpodoxime, ceftibuten et céfépime

n = nombre de personnes allergiques à une *pénicilline* ayant été **testées positives** (test cutané ou test de provocation orale) à une autre bêta-lactamine (céphalosporines ou carbapénème)

N = nombre total de personnes allergiques à une *pénicilline* ayant été testées (test cutané ou test de provocation orale) à une autre bêta-lactamine (céphalosporine ou carbapénème)

RA = risque absolu de réactions croisées avec un intervalle de confiance (IC) à 95 %

[x] = génération des céphalosporines

Malgré de légères variations du risque absolu, le chevauchement des intervalles de confiance entre les analyses de 2019 et celles de 2024 suggère que les différences observées ne sont probablement pas significatives et peuvent être attribuées à des fluctuations liées à l'échantillonnage. L'importante superposition des intervalles de confiance appuie l'idée que l'effet global estimé par les méta-analyses demeure représentatif, sans divergence majeure entre les études incluses. Dans l'ensemble, cette mise à jour confirme la robustesse et la stabilité des résultats. Les conclusions de l'article publié en 2019 par Picard et collaborateurs demeurent inchangées [Picard *et al.*, 2019].

Dans la version de 2017, la céfoxitine avait été classée parmi les céphalosporines à chaînes latérales similaires/identiques par mesure de prudence, en raison notamment de l'absence de données probantes justifiant son inclusion dans la méta-analyse. De plus, à ce moment-là, la similarité physico-chimique rapportée concernait davantage une ressemblance entre la céfoxitine et la céphaloridine, qui présentaient des similarités structurales et physicochimiques importantes avec les *pénicillines* (non disponibles au Canada), et non entre la céfoxitine et une *pénicilline*. Ainsi, selon les commentaires des allergologues consultés, cette classification reposait sur une extrapolation susceptible

d'être inexacte. La mise à jour des revues systématiques n'a pas permis de sélectionner de nouvelles études admissibles à inclure dans la méta-analyse. Il n'existe donc, à ce jour, aucune donnée probante soutenant un risque accru de réactions croisées entre les *pénicillines* et la céfoxitine. De plus, l'expérience clinique courante ne rapporte que très rarement des cas de réactions croisées entre la céfoxitine et des personnes allergiques aux *pénicillines*. Par ailleurs, bien que la céfoxitine puisse être classée comme une céphalosporine de deuxième génération selon certaines classifications⁷, elle est généralement considérée comme une céphamycine⁸, ce qui souligne davantage sa distinction structurale au sein du groupe des bêta-lactamines.

Les analyses physico-chimiques effectuées en 2019 lors de la publication des revues systématiques dans *JACI: In Practice* [Picard *et al.*, 2019] ont d'ailleurs révélé des scores de similarité avec les *pénicillines* comparables à ceux de la céfuroxime, renforçant l'idée d'un profil de risque réduit. En conséquence, il a été jugé raisonnable de reclasser la céfoxitine parmi les céphalosporines à chaînes latérales différentes, associées à un risque plus faible de réactions croisées. Cette décision reflète donc une approche clinique plus nuancée, fondée sur l'évolution des connaissances et de l'expertise, plutôt que sur l'émergence de nouvelles données quantitatives.

2.2.3.3 Risque de réaction intra-*pénicilline*

Les données actuelles sur les risques de réactions croisées entre les différentes *pénicillines* restent limitées et peu robustes. Toutefois, certaines tendances se dégagent en fonction des structures chimiques des molécules et des types de réactions allergiques observées.

Selon l'expérience des allergologues consultés, l'amoxicilline est généralement la *pénicilline* la plus fréquemment impliquée dans les réactions allergiques au Québec, principalement parce qu'elle est largement prescrite pour traiter diverses infections bactériennes courantes. Certaines personnes allergiques à l'amoxicilline peuvent toutefois tolérer d'autres *pénicillines*, à l'exception de l'ampicilline, avec laquelle elle partage une chaîne latérale similaire. En effet, les aminopénicillines (amoxicilline, ampicilline) présentent un risque plus élevé de réactions croisées entre elles, contrairement aux autres sous-groupes de *pénicillines*.

⁷ <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>.

⁸ <https://www.oregon.gov/obnm/Documents/Formulary%20Information/AHFSCClassificationwithDrugs2019.pdf>.

Des groupes de travail, dont le Joint Task Force on Practice Parameters, reconnaissent désormais que certaines personnes présentant une réaction allergique à la pipéracilline-tazobactam peuvent également tolérer d'autres *pénicillines* [Khan *et al.*, 2022b]. En effet, les études récentes, notamment celles de Gallardo et collaborateurs [Gallardo *et al.*, 2020] et d'autres analyses multicentriques [Casimir-Brown *et al.*, 2021], démontrent que plusieurs phénotypes de sensibilisation existent :

- **Sensibilisation au noyau bêta-lactame** : Certaines personnes réagissent au noyau commun à tous les antibiotiques bêta-lactamines, ce qui peut entraîner des réactions croisées avec d'autres médicaments de cette classe.
- **Sensibilisation à la chaîne latérale** : La réaction allergique est dirigée contre la chaîne latérale spécifique de la pipéracilline, mais pas nécessairement présente dans d'autres bêta-lactamines.
- **Sensibilisation sélective au pipéracilline-tazobactam** : Certaines personnes réagissent spécifiquement à cette combinaison, sans réaction croisée avec d'autres bêta-lactamines, suggérant une allergie unique à cette association.
- **Sensibilisation au tazobactam** : Chez certaines personnes, le schéma de sensibilisation suggère plutôt une allergie spécifique au tazobactam, l'inhibiteur de bêta-lactamase, plutôt qu'au pipéracilline lui-même. Dans ce contexte, d'autres *pénicillines* ne contenant pas le tazobactam pourraient être bien tolérées.

D'après certains spécialistes consultés, la pipéracilline-tazobactam, réservée aux infections graves en milieu hospitalier, est souvent remplacée par du méropénem chez les personnes ayant une mention d'allergie à une *pénicilline*, ce qui contribue à la pression sélective sur les bactéries et au développement de multirésistances. Une étude interne menée au CHU de Québec a d'ailleurs démontré que ces personnes auraient huit fois plus de chance de recevoir un carbapénème plutôt que de la pipéracilline-tazobactam pour une pneumonie nosocomiale (communication personnelle). Selon l'ensemble des parties prenantes consultées, sensibiliser davantage les cliniciens à cette réalité pourrait prévenir l'exclusion systématique de la pipéracilline en cas d'allergie signalée aux *pénicillines*.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découlent les constats suivants :

- Le risque de réactions croisées entre les *pénicillines* et les autres bêta-lactamines peut varier en fonction des similarités structurales et physicochimiques.
- Une personne véritablement allergique à une *pénicilline* aura tendance à faire, en cas de réactions croisées, une réaction souvent moins sévère que la réaction initiale avec la *pénicilline* en cause.
- Certaines personnes allergiques à l'amoxicilline peuvent tolérer d'autres *pénicillines*, à l'exception de l'ampicilline, avec laquelle elle partage une chaîne latérale similaire.
- De nombreuses personnes présentant une allergie avérée à la pipéracilline-tazobactam pourraient tolérer d'autres *pénicillines*, en raison de la diversité des phénotypes de sensibilisation associés à cette molécule.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Après l'évaluation et la stratification des risques d'allergie réelle et de récurrence, le risque de réactions croisées avec la bêta-lactamine ciblée pour le traitement ou la prévention d'une infection **devrait** également être examiné afin d'assurer une réintroduction sécuritaire.
- Le risque de réactions croisées **devrait** être évalué en fonction de la similarité de la chaîne latérale R1 et des propriétés physicochimiques entre la *pénicilline* en cause et l'autre bêta-lactamine envisagée, car cette similarité influence la probabilité d'une réaction allergique croisée.
 - Pour les céphalosporines partageant une chaîne latérale identique avec certaines *pénicillines*, le risque absolu de réactions croisées se situe autour de 15 % (RA = 16,28 % avec un IC à 95 % qui varie de 11,05 à 23,34).
 - Aucune donnée convaincante ne permet de conclure à un risque réellement accru de réactions croisées avec les céphalosporines différentes et les carbapénèmes.
- Les scores de ressemblance entre bêta-lactamines **pourraient** être utiles pour orienter la décision clinique, mais celle-ci doit reposer sur une évaluation globale incluant le risque de réactions croisées, la similarité structurale et physicochimique ainsi que le jugement du clinicien.
- La céfoxitine **devrait** désormais être considérée comme une céphalosporine à chaînes latérales différentes, associée à un risque plus faible de réactions croisées.

2.3 Modalités de réadministration d'une bêta-lactamine

Les modalités de réadministration sont établies en fonction de trois facteurs : le risque d'allergie réelle, le risque de récurrence – estimé à partir de la sévérité de la réaction antérieure – et le risque de réactions croisées entre la *pénicilline* en cause et la bêta-lactamine envisagée. De manière générale, plus la réaction initiale a été sévère, plus le risque de récurrence est élevé et plus les précautions requises sont importantes. À l'inverse, une approche plus souple est désormais privilégiée par les lignes directrices chez les personnes à faible risque de récurrence ou ayant des antécédents de réaction non sévère.

À la fois les parties prenantes et les documents consultés mentionnent que, dans tous les cas, la sécurité doit primer et les décisions doivent être prises en fonction des risques spécifiques de chaque individu. La prise de décision partagée, fondée sur une discussion éclairée, est fortement recommandée dans les documents analysés [AAAAI, 2023; Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020]. D'après les guides de pratique clinique et les lignes directrices analysés, de même que les parties prenantes consultées, cette décision partagée inclut généralement une discussion sur les risques et bénéfices de la réintroduction d'une *pénicilline* ou d'une autre bêta-lactamine, ainsi que ceux des solutions alternatives possibles, en plus de tenir compte des valeurs et des préférences de la personne. Il a été souligné que cette discussion est une occasion d'expliquer pourquoi les solutions alternatives pourraient être moins efficaces, engendrer davantage d'effets indésirables ou être plus coûteuses pour soutenir la décision partagée. Toutefois, le niveau de discussion varie en fonction de la sévérité de la réaction antérieure, du niveau de risque établi ainsi que du type de bêta-lactamine prévu. Un antécédent de réaction sévère, associé à un risque accru de récurrence, nécessite généralement une discussion plus approfondie avec la personne (ou un proche) lors de la réintroduction d'une *pénicilline* que dans le cas d'une exposition à une céphalosporine – les risques de réactions croisées étant généralement plus élevés entre deux *pénicillines*. Les allergologues ont mentionné utiliser une approche transparente et rassurante, en mettant l'accent sur les bénéfices tout en précisant les points à surveiller et les mesures à prendre en cas de réaction. Ils évitent les discours alarmistes.

L'une des précautions envisagées en présence d'un antécédent de réactions allergiques immédiates – et parfois retardées – aux *pénicillines* consiste à procéder à la réintroduction d'une bêta-lactamine de manière contrôlée à l'aide d'un test de provocation, lorsque jugé approprié. Cette procédure s'inscrit dans une démarche encadrée dont les indications et les mesures de sécurité ont évolué depuis 2017. Ces dernières reposent principalement sur une évaluation préalable du niveau de risque, permettant d'adapter les modalités de réalisation du test en fonction du profil clinique de la personne.

2.3.1 Test de provocation orale

2.3.1.1 Indications

Le test de provocation orale consiste à administrer (par voie orale), de manière contrôlée et sous supervision médicale, le médicament suspecté afin d'évaluer la tolérance et d'exclure une allergie. Tout comme en 2017, il est considéré par plusieurs comme la méthode de référence (*gold standard*) pour confirmer ou infirmer une allergie médiée par les IgE face aux *pénicillines* [AAAAI, 2023; Brockow *et al.*, 2023; Pano-Pardo *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b; Jeimy *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020]. Bien que leur utilisation soit moins courante dans ce contexte, les tests de provocation peuvent aussi être envisagés pour certaines réactions allergiques de type retardé [Khan *et al.*, 2022b; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b]. Les recommandations récentes, tant au Canada, aux États-Unis qu'en Europe, favorisent désormais une approche simplifiée pour les personnes à faible risque d'allergie aux *pénicillines*. Pour cette catégorie, la réintroduction par test de provocation orale directe est privilégiée chez les adultes comme chez les enfants. Cette approche représente un changement important dans la gestion des allergies aux *pénicillines*, en remplaçant les tests cutanés systématiques ou le recours à des solutions de rechange, et en facilitant le retrait plus rapide des fausses étiquettes d'allergie.

Chez les personnes enceintes à faible risque, les premières données suggèrent que la provocation orale directe pourrait être une option sécuritaire, bien que les études demeurent limitées. Selon les conclusions d'une étude menée au Canada sur 207 femmes enceintes, un test de provocation orale à l'amoxicilline serait sécuritaire chez celles identifiées comme étant à faible risque d'allergie à une *pénicilline* (score PEN-FAST égal à 0). Réalisé au troisième trimestre – de 28 à 36 semaines de gestation – le test n'a entraîné que des éruptions maculopapuleuses non sévères dans un faible pourcentage de cas (1,93 %) [Mak *et al.*, 2022]. Malgré ces résultats encourageants, certaines lignes directrices recommandent néanmoins une utilisation prudente, après une évaluation complète, en attendant que des recherches supplémentaires permettent de mieux encadrer cette pratique dans cette population.

D'après les pratiques rapportées par les cliniciens consultés, le test de provocation reste généralement utilisé pour exclure une allergie médiée par les IgE, tant chez les adultes que chez les enfants. Toutefois, dans des milieux où l'accès à un allergologue est limité, certains cliniciens ont mentionné qu'une flexibilité est parfois nécessaire, notamment pour rassurer les familles ou faciliter la prise de décision. Par exemple, bien que l'utilité du test de provocation soit plus questionnable en cas de réaction retardée non sévère, il est parfois envisagé à la demande des parents, ou si le clinicien se sent plus à l'aise de procéder ainsi. Il a été souligné par les cliniciens consultés que la décision repose généralement sur le jugement clinique individualisé, en fonction du niveau de risque, du contexte, du niveau de confort du professionnel ainsi que des préférences des personnes concernées. À cet égard, l'identification de balises cliniques serait néanmoins utile pour soutenir la prise de décision de cliniciens non spécialisés en allergologie.

Enfin, bien que les tests de provocation ne soient pas encore offerts dans tous les établissements du Québec pour les personnes enceintes, plusieurs cliniciens estiment que cette possibilité devrait être mieux véhiculée dans la communauté médicale pour assurer un accès comparable à celui de la population générale. Les experts consultés s'entendent toutefois pour dire qu'il n'existe actuellement pas de données probantes permettant de définir un moment optimal ou une limite gestationnelle précise pour réaliser un test de provocation orale pendant la grossesse. En pratique, ce type de test peut être effectué à tout moment de la grossesse, bien que certaines considérations cliniques guident habituellement sa planification. Les parties prenantes consultées ont mentionné éviter, dans la mesure du possible, la passation du test lors du premier trimestre, principalement en raison du risque accru d'avortement spontané durant cette période. L'objectif est d'empêcher que la survenue fortuite d'un événement indésirable, comme une fausse couche, soit perçue à tort comme étant liée au test de provocation. Les experts ont mentionné privilégier la période du deuxième trimestre ou celle comprise entre la 14^e et la 32^e semaine de gestation. Cette plage permet d'éviter les contraintes associées au premier trimestre tout en minimisant l'inconfort et les limitations fonctionnelles observés en fin de grossesse. Toutefois, ils ont tenu à souligner qu'il n'y a pas de contre-indication formelle à réaliser un test de provocation jusqu'à la fin de la grossesse, si la situation clinique le justifie (p. ex., en présence d'une indication urgente à l'utilisation de *pénicillines*). D'après l'expérience de certains allergologues consultés, la décision de procéder à un test de provocation est prise conjointement avec la personne enceinte. En général, les cliniciens non spécialisés en allergologie optent pour une approche plus prudente dans ce type de situation, soit en évitant l'administration de *pénicilline*, soit en demandant une consultation en allergologie. Lorsqu'une personne est enceinte, il est tout à fait raisonnable de consulter en allergologie pour envisager la réalisation d'un test cutané avant un test de provocation orale. Cela dit, il est aussi possible d'opter pour un test de provocation directe ou en étapes, même en l'absence de test cutané préalable. Le nombre d'étapes à privilégier est alors déterminé en fonction de la sévérité de la réaction antérieure, du degré de confort du clinicien à réaliser le test, ainsi que des préférences de la personne concernée.

Enfin, certains cliniciens soulignent que la gestion d'une réaction anaphylactique est potentiellement plus complexe chez une personne enceinte, en raison des modifications physiologiques associées à la grossesse (p. ex., perméabilité des membranes, vasodilatation périphérique, restriction pulmonaire, contractions utérines). Cela peut, au besoin, justifier une approche plus prudente, telle qu'un protocole de provocation fractionné en plusieurs étapes.

2.3.1.2 Procédures et mesures de sécurité

Il n'existe pas de consensus international sur la méthodologie des tests de provocation, notamment en ce qui concerne le nombre d'étapes ou les doses à administrer. Cependant, plusieurs études récentes ont confirmé que les tests de provocation en une seule dose sont sécuritaires pour les personnes à faible risque [Copaescu *et al.*, 2023; Mak *et al.*, 2022]. Dans ce cas, le test consiste à administrer 100 % de la dose thérapeutique, suivie d'une période de surveillance qui varie généralement de 30 à

60 minutes [Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020]. Pour les personnes à risque modéré ou élevé, certaines recommandations préconisent une approche plus prudente et progressive, avec une administration en doses fractionnées (deux ou trois étapes) afin de minimiser le risque de réaction allergique sévère :

- **Provocation en deux étapes** : Administration initiale de 1/10^e de la dose thérapeutique, suivie des 90 % restants en l'absence de réaction.
- **Provocation en trois étapes** : Administration de 1/100^e de la dose, suivie de doses progressives (10 % et 89 %) jusqu'à la dose complète avec des paliers de 60 minutes. Selon des allergologues consultés, le protocole 1-10-100 % est également raisonnable compte tenu de l'index thérapeutique relativement large des bêta-lactamines. Par exemple, dans le cas d'une administration orale d'amoxicilline à raison de 1 mg, puis de 10 mg et de 100 mg (pour un total de 111 mg), la dose totale administrée reste en deçà des doses utilisées en pratique courante, certaines indications permettant l'administration de doses allant jusqu'à 2 000 mg. Ce protocole peut donc offrir une approche sécuritaire et pratique dans le cadre d'un test de provocation orale, tout en demeurant aligné sur les pratiques cliniques actuelles.

Selon l'ensemble des documents consultés, les tests de provocation doivent être menés de manière contrôlée et protocolisée, avec un plan d'urgence pour le traitement des réactions allergiques, au besoin. Avant de commencer le test et après chaque administration, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène devraient être surveillées pour garantir la sécurité du patient [Savic *et al.*, 2022]. Certains auteurs recommandent d'effectuer les tests de provocation uniquement en milieu hospitalier ou lorsqu'un soutien clinique immédiat est disponible [BC PACE Group, 2021; Jeimy *et al.*, 2020]. Selon les recommandations canadiennes, les tests de provocation peuvent toutefois être réalisés en ambulatoire à condition que les critères suivants soient respectés :

- Formation du personnel concerné;
- Mise en place d'un protocole de surveillance et d'un traitement de l'anaphylaxie;
- Accès à des médicaments antiallergiques;
- Mise en place d'un algorithme ou d'un outil d'aide à la décision clinique.

La détermination de la procédure pour les tests de provocation médicamenteuse doit toujours rester une décision médicale qui se prend au cas par cas et pour laquelle de nombreux facteurs et caractéristiques spécifiques de la personne concernée doivent être pris en considération (p. ex., le type de l'antibiotique en cause et la possibilité de fractionner la dose, l'état de santé de la personne, les antécédents de la réaction allergique, le risque de récurrence, la sévérité de la réaction attendue ainsi que les attentes et les craintes de la personne ou de la famille) [Brockow *et al.*, 2023].

Selon certaines recommandations, le consentement de la personne – ou de son représentant légal – doit être obtenu avant de procéder à un test de provocation (direct ou graduel). Le consentement doit être consigné dans le dossier médical, conformément à la politique locale de l'établissement. La personne devrait également être informée des risques encourus et conseillée sur les paramètres d'autosurveillance après la fin de la période d'observation contrôlée. La personne devrait notamment recevoir des instructions écrites claires sur ce qu'elle doit faire si des symptômes apparaissent ultérieurement [BC PACE Group, Savic *et al.*, 2022; 2021].

Bien que la surveillance de 60 minutes après un test de provocation orale soit généralement recommandée dans la littérature pour garantir une concentration plasmatique optimale chez la majorité des personnes, elle représente, selon les commentaires recueillis, un obstacle majeur à son déploiement dans certains milieux de soins, notamment en dehors des hôpitaux, comme les cliniques externes, les groupes de médecine familiale (GMF) ou les cabinets privés. Selon des pratiques rapportées de certains cliniciens, un délai de surveillance de 30 minutes après un test de provocation est suffisant pour les personnes à faible risque. Ce délai permet de simplifier la procédure dans certains contextes. D'autres, toutefois, expriment des réserves quant à l'idée d'adopter des durées d'observation variables selon le niveau de risque, craignant que cela entraîne de la confusion sur le terrain et nuise à l'uniformité des pratiques. Dans ce contexte, plusieurs cliniciens ont indiqué préférer un délai de 60 minutes, conformément à l'approche adoptée en 2017 et proposée dans la majorité des lignes directrices récentes. Par contre, ils reconnaissent qu'une certaine flexibilité pour les cas à faible risque, en fonction du contexte local, du jugement du professionnel et des protocoles en place demeure une possibilité.

Selon les discussions avec les cliniciens consultés, bien que le test de provocation pour les réactions retardées ne soit généralement pas envisagé à grande échelle en raison de la complexité de sa mise en œuvre, certains professionnels souhaitent tout de même disposer d'options lorsqu'ils se sentent à l'aise de le réaliser. Dans ce contexte, les retours d'expérience des allergologues consultés indiquent que deux approches sont parfois mises en œuvre en pratique selon la sévérité de la réaction antérieure. La première consiste à administrer une dose initiale correspondant à un dixième de la dose thérapeutique, suivie d'une période d'observation de 72 heures, avant l'administration de la dose complète, également suivie d'une surveillance de 72 heures. La seconde approche parfois utilisée repose sur l'administration directe de la dose complète, avec une surveillance à domicile durant 72 heures. Toutefois, dans certains contextes cliniques, une observation de 48 heures a également été pratiquée, dès lors que cette durée est respectée après chaque administration. D'après les commentaires recueillis, l'adaptation des protocoles et des mesures de sécurité entourant les tests de provocation semble reposer principalement sur deux éléments : le risque estimé de récurrence d'une réaction allergique et la sévérité potentielle de cette réaction. Il a été noté que, dans plusieurs contextes cliniques – notamment en GMF –, les conditions habituellement recommandées, comme la présence de personnel spécifiquement formé et d'un milieu doté d'équipements de réanimation, peuvent être difficiles à respecter. Bien que les tests

de provocation devraient idéalement être réalisés dans un milieu disposant d'un plateau technique adéquat, certains cliniciens ont toutefois souligné qu'une surveillance médicale, combinée à un accès rapide à l'épinéphrine intramusculaire, pourrait suffire pour assurer une réalisation sécuritaire de ces tests, même en dehors de milieux hautement spécialisés. Cette approche, rapportée par plusieurs praticiens, viserait à élargir l'accessibilité de ces tests dans des milieux variés, tout en maintenant un niveau de sécurité jugé acceptable en fonction du risque clinique.

2.3.1.3 Interprétation des résultats

L'information sur l'interprétation des résultats des tests de provocation est très limitée dans la littérature. D'après l'ensemble des documents consultés, l'absence de réaction au cours du test est le principal critère permettant de confirmer la tolérance au médicament.

Selon les pratiques rapportées par plusieurs, lorsqu'une réaction survient au cours d'un test de provocation, une évaluation attentive est généralement effectuée afin de distinguer un effet nocébo (symptômes subjectifs sans évidence objective de réaction allergique, p. ex., prurit cutané sans lésion visible ou sensation subjective de serrement à la gorge) d'une véritable réaction allergique médiée par les IgE. Dans les cas où la réaction est jugée non allergique, certains professionnels choisissent de rassurer la personne et, avec son consentement, de poursuivre le test. En revanche, si une réaction allergique est soupçonnée, le test est interrompu et un traitement est administré au besoin.

De l'avis des allergologues consultés, lorsqu'un test de provocation est réalisé avec succès, l'interprétation des résultats dépend du type de bêta-lactamine administrée. Cette distinction permet, dans la pratique clinique, de modifier les recommandations futures selon la molécule spécifique tolérée.

- Si la même *pénicilline* est tolérée, la personne n'est plus considérée comme allergique aux *pénicillines* et l'étiquette d'allergie peut être retirée de son dossier.
- Si une autre *pénicilline* est tolérée, cela indique que la personne n'est pas allergique à cette *pénicilline* spécifique (p. ex., pipéracilline-tazobactam), mais elle demeure potentiellement allergique à celle impliquée dans la réaction initiale (p. ex., amoxicilline). Dans ce cas, l'étiquette d'allergie à la *pénicilline* initiale doit être conservée, tout en documentant la tolérance à la nouvelle bêta-lactamine testée.
- Si une céphalosporine différente est tolérée, la personne reste possiblement allergique aux *pénicillines*, mais elle peut être considérée comme non allergique à cette classe de céphalosporines.
- Si une céphalosporine similaire ou identique est tolérée, la personne demeure également possiblement allergique aux *pénicillines*, mais peut être considérée comme non allergique à toutes les autres céphalosporines.

2.3.1.4 Mise en œuvre

Selon plusieurs parties prenantes consultées, la volonté d'élargir l'accès aux tests de provocation dans divers milieux extrahospitaliers – comme les pharmacies, les groupes de médecine de famille (GMF), les cliniques externes et les cabinets privés – remonte à plusieurs années, mais cette aspiration s'est accentuée au fil du temps. Cette approche viserait notamment à améliorer la prise en charge des personnes sans accès rapide à un allergologue, à limiter les étiquetages erronés d'allergies aux antibiotiques, et à permettre une réintroduction sécuritaire des bêta-lactamines lorsque cela est approprié. Toutefois, plusieurs défis persistent, notamment en ce qui concerne les exigences en matière de sécurité, les ressources nécessaires et la répartition des responsabilités entre les professionnels impliqués dans la réalisation de ces tests.

- **Sécurité et gestion des risques** : Bien que le risque de récurrence allergique soit faible dans certaines populations, il demeure présent. Une réaction sévère, bien que rare, pourrait nécessiter une prise en charge immédiate. Or, le manque d'infrastructures adéquates et de personnel qualifié pourrait entraver une gestion efficace de ce type de réaction en milieu extrahospitalier, constituant ainsi un obstacle à l'élargissement de l'accès des tests de provocation dans divers milieux de soins. Selon l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), bien que certaines personnes à faible risque puissent être candidates à un test de provocation, l'absence d'un environnement sécurisé en pharmacie communautaire ne permet pas d'assurer une prise en charge optimale en cas de réaction. De plus, si le pharmacien est autorisé à administrer de l'épinéphrine en cas d'urgence, notamment lors d'une réaction imprévue ou après l'administration d'un médicament comme lors d'une vaccination, cela diffère d'un test de provocation orale, dont le but est précisément d'évaluer la tolérance en exposant la personne à un risque de réaction allergique. Puisque cette pratique ne semble pas adaptée au contexte de la pharmacie communautaire, il ne semble donc pas opportun, selon les parties prenantes consultées, d'avaliser cette pratique à plus large échelle dans les différentes pharmacies du Québec.
- **Disponibilité des ressources** : Selon le niveau de risque de la personne, la réalisation d'un test de provocation pourrait requérir la présence d'un personnel médical qualifié capable d'assurer une surveillance après l'administration du médicament. Cette supervision est essentielle pour intervenir rapidement en cas de besoin. Cependant, l'organisation de cette surveillance représente un défi important, notamment dans les milieux extrahospitaliers, où les ressources sont souvent limitées. La nécessité d'une période d'observation pouvant aller jusqu'à 60 minutes ou plus impose une gestion efficace du personnel et des espaces cliniques. Assurer cette surveillance dans des environnements comme les GMF ou les pharmacies communautaires peut s'avérer complexe, en raison du flux de patients et de la disponibilité des professionnels de la santé.

- **Encadrement réglementaire et médico-légal** : L'absence de directives claires sur la responsabilité des cliniciens en cas d'effet indésirable grave, ainsi que le manque d'un cadre réglementaire encadrant la réalisation des tests de provocation en milieu extrahospitalier, pose des barrières à leur déploiement. L'OPQ n'a d'ailleurs pas établi de directives explicites permettant aux pharmaciens de réaliser des tests de provocation orale pour les bêta-lactamines en pharmacie. Bien que les pharmaciens puissent prescrire certains antibiotiques, cela ne signifie pas nécessairement qu'ils peuvent faire subir un test de provocation, qui implique une surveillance médicale et une gestion rapide des réactions allergiques potentielles.
- **Formation et adhésion des professionnels de la santé** : L'intégration des tests de provocation dans la pratique clinique soulève certaines réticences parmi les professionnels de la santé. Certains cliniciens non spécialisés en allergologie hésitent à adopter cette approche par crainte d'une mauvaise application des protocoles. L'absence de formation spécifique ou de ressources immédiates pour gérer une réaction peut également les rendre plus hésitants à proposer un test de provocation. Certains cliniciens consultés ont souligné l'importance de rappeler que, dans le contexte québécois, l'acte de provocation propre aux médicaments peut être facturé dans le cadre du système de rémunération à l'acte, selon certaines conditions. Cette possibilité varie en fonction du contexte clinique, des spécialités impliquées et des ententes en vigueur. Pour les omnipraticiens, la rémunération peut être intégrée aux actes médicaux liés à des actes diagnostiques et thérapeutiques⁹, tandis que chez les spécialistes elle peut s'inscrire dans le cadre des consultations spécialisées¹⁰. Par ailleurs, plusieurs professionnels ont exprimé que la rémunération à elle seule ne suffit pas à favoriser l'adoption plus large de ces pratiques. Il a été mentionné qu'un soutien accru – y compris des formations adaptées, des protocoles simplifiés et des ressources claires pour la gestion des risques – pourrait contribuer à renforcer la confiance des cliniciens, diminuer les réticences et faciliter l'intégration sécuritaire de ces tests dans divers milieux de soins.
- **Acceptabilité des personnes présumément ou véritablement allergiques et perception du risque** : L'acceptabilité d'un test de provocation varie en fonction du contexte et de l'expertise du clinicien. En milieu intrahospitalier, les spécialistes bénéficient souvent d'un cadre favorable pour réaliser et expliquer le test, ce qui augmente son taux d'acceptation. Cela s'explique par plusieurs facteurs, notamment la présence d'un environnement contrôlé, de personnel formé pour gérer les réactions potentielles et d'un accès immédiat aux ressources d'urgence. Ces conditions facilitent également la persuasion des personnes

⁹ <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-omnipraticiens/100-facturation-omnipraticiens/manuel-omnipraticiens-remuneration-acte-RFP.pdf> (Consulté le 28 mars 2025).

¹⁰ <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte-RFP.pdf> (Consulté le 28 mars 2025).

concernées, qui se sentent plus en confiance. Certaines personnes ou certains parents, plus anxieux, pourraient au contraire être plus réticents à accepter un test proposé dans un milieu extrahospitalier, un cadre perçu comme moins spécialisé, par crainte d'une réaction allergique.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découle le constat suivant :

- Lors d'un test de provocation, plus la dose administrée de l'antibiotique est faible, plus le risque de provoquer une réaction sévère est faible.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Indications

- Les tests de provocation **devraient** être utilisés essentiellement pour éliminer la possibilité d'une réaction immédiate chez les adultes ou les enfants.
- Le test de provocation orale peut être effectué à tout moment durant la grossesse, si la situation clinique le justifie, mais **devrait** idéalement être effectué au deuxième trimestre ou entre la 14^e et la 32^e semaine de gestation.
 - La décision de faire passer un test de provocation repose sur une discussion partagée entre le clinicien et la personne enceinte.
 - La pertinence de réaliser un test cutané préalablement au test de provocation orale peut se discuter avec un allergologue.

Administration et précautions

- Les tests de provocation **devraient** être réalisés sous surveillance médicale, où de l'épinéphrine par injection intramusculaire est disponible.
- L'administration de l'antibiotique **pourrait** se faire en une, deux ou trois étapes, selon la sévérité de la réaction antérieure, le niveau d'aisance du clinicien, le risque associé à la procédure, la possibilité de fractionner la dose de l'antibiotique et la préférence du patient.
 - Un protocole en une étape, consistant à administrer 100 % de la dose prévue, suivie d'une période d'observation de 60 minutes ou selon le jugement clinique, **devrait** être envisagé chez les personnes à faible risque.

- Un protocole en deux étapes **devrait** être considéré lorsqu'une approche plus graduelle est souhaitée : administration initiale de 10 % de la dose totale, suivie d'un délai recommandé d'au moins 30 minutes avant d'administrer les 90 % restants, puis observation de 60 minutes.
- Un protocole en trois étapes **devrait** être réservé aux cas où une prudence accrue est jugée nécessaire : administration successive de 1 %, de 10 % puis de 89 % de la dose totale, avec des intervalles de 60 minutes entre chaque palier. Un protocole en 1-10-100 % **pourrait** également être jugé raisonnable, compte tenu de l'index thérapeutique relativement large des bêta-lactamines.

Interprétation des résultats

- Si la même *pénicilline* est tolérée, la personne n'est plus considérée comme allergique aux *pénicillines* et l'étiquette d'allergie **devrait** être retirée de son dossier.
- Si la bêta-lactamine testée n'est pas celle ayant provoqué la réaction initiale, l'étiquette d'allergie à cet antibiotique **devrait** être conservée dans le dossier et la tolérance à la nouvelle bêta-lactamine **devrait** être documentée.

2.3.2 Risque faible de récurrence et réaction non sévère

Tout comme les nouvelles lignes directrices en allergie, l'INESSS préconise désormais une approche plus libérale et simplifiée pour la réintroduction d'une bêta-lactamine chez les personnes avec des antécédents de réactions non sévères, associées à un risque plus faible de récurrence.

2.3.2.1 Réintroduction d'une *pénicilline*

Bien que les réactions cutanées non sévères soient généralement associées à un faible risque de récurrence, les lignes directrices récentes recommandent encore, en présence d'un antécédent de réaction immédiate, la réalisation d'un test de provocation lors de la réintroduction d'une *pénicilline*. Toutefois, dans certains cas, les précautions requises ont été assouplies. Comme mentionné précédemment, une évolution des recommandations canadienne, américaine, espagnole, australienne et néo-zélandaise s'observe depuis quelques années; un test de provocation direct sans test cutané préalable est dorénavant recommandé en cas d'antécédents d'éruptions cutanées non sévères, surtout si la réaction remonte à plus de cinq ans [ASCIA, Brockow *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2022b; 2020; Broyles *et al.*, 2020a; Jeimy *et al.*, 2020]. Les données récentes confirment également que le test de provocation en une seule dose pour cette catégorie de risque est une option sécuritaire – autant chez les adultes, les personnes enceintes et les enfants – et plus rapide que la réintroduction graduelle en deux doses, allégeant ainsi la charge sur les systèmes de santé [Copaescu *et al.*, 2023; Mak *et al.*, 2022]. En pédiatrie,

les tests cutanés restent parfois utilisés pour rassurer les parents avant la provocation [Wong *et al.*, 2020].

Selon les lignes directrices de la Société canadienne de pédiatrie (SCP), les enfants ayant des antécédents d'éruptions cutanées retardées de type maculopapuleux ou d'urticaire persistant plus de 24 heures peuvent se voir prescrire de nouveau une *pénicilline* en toute sécurité sans précautions supplémentaires. L'administration d'une dose test unique d'amoxicilline avec une période d'observation d'une heure peut toutefois être utilisée au besoin pour rassurer l'enfant, les membres de la famille ou le personnel soignant, et confirmer l'absence d'allergie médiée par les IgE. En l'absence de réaction, l'ensemble des bêta-lactamines peut être administré en toute sécurité et la SCP mentionne d'ajouter une note dans le dossier pour retirer l'étiquette de l'allergie. En cas de réaction, il est plutôt conseillé d'orienter l'enfant vers un spécialiste afin de procéder à des tests supplémentaires et à un bilan allergologique complet [Wong *et al.*, 2020]. En cas de doute ou lorsque les détails de la réaction antérieure ne correspondent pas aux catégories de symptômes généralement observés lors d'une réaction immédiate ou retardée, certains groupes de travail conseillent plutôt d'éviter la réexposition et de diriger la personne vers un allergologue pour un examen plus approfondi [Wijnakker *et al.*, 2023; Wong *et al.*, 2020; Wurpts *et al.*, 2020]. Bien que la provocation directe semble de plus en plus recommandée chez les personnes à faible risque de récurrence, certaines lignes directrices restent plus prudentes et réservent cette approche uniquement dans certaines circonstances – par exemple s'il est nécessaire d'administrer un médicament en urgence ou si les tests cutanés ne sont pas disponibles ou réalisables [Wurpts *et al.*, 2020].

Pour les personnes ayant rapporté des réactions cutanées isolées, non sévères, sans critères de gravité ni atteinte systémique, les parties prenantes consultées s'accordent avec la majorité des guides de pratique et des lignes directrices analysées, qui recommandent une approche de gestion simplifiée. Cette orientation repose sur le faible risque de récurrence et l'absence anticipée de réactions sévères.

- **Antécédent de réaction immédiate** : Comme dans la version de 2017, en présence de véritables réactions urticariennes médiées par les IgE (répondant aux critères 1-1-1), les spécialistes en allergologie consultés continuent de privilégier l'administration d'une *pénicilline* dans le cadre d'un test de provocation. Une distinction est maintenant établie en fonction de l'ancienneté de la réaction : lorsqu'elle remonte à plus de cinq ans ou est survenue durant l'enfance (12 ans ou moins), le test de provocation peut être effectué en une seule dose, conformément aux nouvelles lignes directrices. Cette approche repose sur le fait qu'en clinique, la majorité de ces réactions ne relève pas d'un mécanisme allergique, mais correspond plutôt à des épisodes d'urticaire spontanée. Elle prend également en compte la rareté des allergies IgE-médiées causées par des *pénicillines* en pédiatrie, celles-ci étant légèrement plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes. Pour les réactions plus récentes (cinq ans ou moins), un protocole en deux étapes est toutefois préférable, car même si les symptômes attendus restent non sévères, le risque de récurrence est plus élevé en raison du caractère récent de la réaction. Ainsi, les réactions récentes ont été

regroupées dans une catégorie distincte, correspondant à un risque modéré de récurrence de réaction non sévère.

- **Antécédent de réaction retardée** : Contrairement aux directives de 2017, les personnes ayant des antécédents de réaction non sévère survenant après plusieurs heures ou jours de traitement et ne répondant pas aux critères 1-1-1 (p. ex., éruption cutanée de type maculopapuleux ou urticaire persistant plus de 24 heures) peuvent désormais se voir prescrire de nouveau une *pénicilline* en toute sécurité sans précaution supplémentaire, et ce, peu importe le délai depuis la survenue de la réaction présumée allergique. Dans ces situations, bien qu'un test de provocation n'améliore pas la sécurité, il peut être proposé par certains allergologues de manière élective pour apaiser les inquiétudes liées à la réintroduction d'une pénicilline, à condition que l'urgence clinique le permette. En effet, contrairement aux réactions immédiates, ce type de test peut s'échelonner sur plusieurs jours, ce qui peut entraîner des délais dans la prise en charge.

2.3.2.2 Administration d'une autre bêta-lactamine (céphalosporine ou carbapénème)

Il n'y a pour l'instant aucun consensus quant à la manière de procéder pour réadministrer une autre bêta-lactamine chez les personnes à faible risque de refaire une réaction allergique à une *pénicilline*. Selon les recommandations canadiennes [Jeimy *et al.*, 2020], il est jugé sécuritaire dans ce contexte de prescrire de manière usuelle des céphalosporines – avec des chaînes latérales similaires ou différentes ou encore des carbapénèmes. La position de l'AAAAI/ACAAI démontre également un nouveau consensus sur l'acceptabilité d'un risque absolu de réactions croisées avec une autre bêta-lactamine de 0,1 % pour une réaction de prime abord non sévère. Ce nouveau seuil de tolérance – véhiculé surtout en Amérique du Nord depuis 2020 – encourage l'usage de toute céphalosporine, quel que soit le risque de réactivité croisée, ou de tout carbapénème dans les situations à faible risque sans test ni précaution supplémentaires [Khan *et al.*, 2022b]. Selon d'autres groupes de travail européens, même en présence d'un risque faible, il est plutôt conseillé de procéder à un bilan allergologique complet avant de prescrire une céphalosporine avec des chaînes latérales similaires, telle que la céphalexine. Ces auteurs précisent qu'au besoin, il est préférable d'effectuer un test de provocation ou d'envisager une céphalosporine possédant une chaîne latérale différente, ou encore un carbapénème, selon la situation clinique [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Wurpts *et al.*, 2020].

Selon l'ensemble des cliniciens consultés, peu importe qu'il s'agisse d'une réaction immédiate ou retardée, lorsque les antécédents allergiques sont considérés comme non sévères – c'est-à-dire une éruption cutanée isolée, sans signes de gravité ni d'atteinte systémique –, il est considéré sécuritaire de prescrire toute céphalosporine, indépendamment de sa similarité structurale avec la *pénicilline* en cause, ainsi que des carbapénèmes. Le risque de réactions croisées est alors très faible, d'autant plus que, comme mentionné précédemment, lorsqu'une réaction croisée survient chez une personne véritablement allergique à une *pénicilline*, elle est généralement moins sévère

que la réaction initiale. Toutefois, certains estiment que l'utilisation des carbapénèmes ne devrait pas être priorisée dans ce contexte. Dans une perspective d'antibiogouvernance, il est préférable de restreindre leur usage afin de ralentir l'émergence des bactéries résistantes (p. ex., entérobactéries productrices de carbapénémases).

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Prise en charge et consultation en allergologie

- Pour les personnes ayant des antécédents de réaction immédiate ou retardée, la consultation en allergologie **ne devrait généralement pas** être nécessaire.
- Une réexposition en première ligne **devrait** être privilégiée dans les deux cas.

Réintroduction des *pénicillines*

- Chez les personnes avec antécédent de réaction immédiate :
 - Si la réaction est lointaine et date de plus de cinq ans, un test de provocation orale directe en une étape **devrait** être envisagé, compte tenu du faible risque de récurrence – autant chez les adultes, les enfants ou les personnes enceintes.
 - Si la réaction est plus récente et survenue dans les cinq dernières années, un test de provocation orale directe en deux étapes **pourrait** être préférable, en raison d'un risque modéré de récurrence.
- Chez les personnes avec antécédent de réaction retardée, une réadministration usuelle sans précaution particulière **devrait** être envisagée.

Administration des céphalosporines

- Qu'elles soient identiques/similaires ou différentes de la *pénicilline* initiale, les céphalosporines **devraient** être administrées usuellement sans précaution particulière, indépendamment du type de réaction antérieure (immédiate ou retardée).

Administration des carbapénèmes

- Les carbapénèmes **devraient** être administrés usuellement sans précaution particulière, indépendamment du type de réaction antérieure (immédiate ou retardée).
- Leur usage **devrait** être réservé aux situations de dernier recours ou lorsque leur utilisation est clairement indiquée.

2.3.3 Risque modéré de récurrence et réaction sévère

Les recommandations concernant les personnes rapportant des réactions à risque modéré, qu'elles soient immédiates ou retardées, demeurent non consensuelles, et plusieurs approches sont proposées. Certains groupes de travail, notamment en Europe et les CDC aux États-Unis, privilégient une approche plus prudente et conservatrice, recommandant des tests cutanés suivis d'une provocation orale sous surveillance médicale. Pour leur part, les lignes directrices canadiennes recommandent d'éviter toutes les bêta-lactamines avec des chaînes similaires et de procéder à une désensibilisation uniquement si l'utilisation est jugée nécessaire et urgente et si aucune autre option n'est disponible [Jeimy *et al.*, 2020]. En revanche, d'autres organisations, comme l'AAAAI, adoptent une approche plus permissive, autorisant l'utilisation des carbapénèmes ou des céphalosporines de 3^e, 4^e et 5^e générations. Dans ce contexte, si une *pénicilline* ou une céphalosporine de 1^{re} ou de 2^e génération est nécessaire, il est plutôt conseillé d'adopter une approche plus prudente et de procéder à un test cutané ou d'orienter la personne en allergologie, si possible [Khan *et al.*, 2022b]. L'approche exacte pour la réintroduction ou l'éviction des bêta-lactamines varie donc considérablement selon les lignes directrices et les ressources disponibles. Cette hétérogénéité peut conduire à des décisions individualisées, où le consentement éclairé du patient devient un élément clé du processus, comme rapporté précédemment.

D'après les allergologues, bien que la prise en charge soit plus complexe en présence de critères de gravité, certaines personnes appartenant à cette catégorie de risque peuvent néanmoins être candidates à une réadministration en première ligne, notamment par des cliniciens exerçant en région éloignée, où l'accès aux allergologues est plus restreint.

2.3.3.1 Réintroduction d'une *pénicilline*

Chez les personnes présentant des symptômes évocateurs d'une réaction sévère, c'est-à-dire en présence de critères de gravité préétablis, à la fois les parties prenantes consultées et les recommandations tirées de la littérature prônent une consultation en allergologie avant d'envisager la réintroduction d'une *pénicilline*. Toutefois, dans certaines situations urgentes où des solutions alternatives efficaces sont limitées (p. ex., syphilis ou neurosyphilis), des allergologues consultés jugent pertinent de proposer de nouvelles options qui n'étaient pas envisagées dans les recommandations de 2017, basées notamment sur leur expérience, et ce, pour accompagner les cliniciens lorsque l'accès à un spécialiste est difficile, voire impossible.

- **Antécédents de réaction immédiate** : En 2017, les recommandations étaient plus prudentes. Cependant, les données recueillies indiquent que l'administration de *pénicillines* chez des patients ayant des antécédents de réaction immédiate (répondant aux critères 1-1-1) avec des signes de gravité est désormais une pratique de plus en plus répandue chez les allergologues. Cette démarche nécessite néanmoins un test de provocation réalisé sous surveillance médicale, avec un accès immédiat à l'épinéphrine. En présence d'un antécédent de réaction sévère, une approche en deux ou trois étapes est souvent privilégiée, selon le contexte clinique. Bien qu'elle ne soit pas explicitement recommandée dans les

lignes directrices, cette approche vise à réduire le risque théorique de récurrence d'une réaction grave. Certains cliniciens soulignent toutefois que la mise en œuvre d'un test de provocation en trois étapes peut parfois s'avérer complexe, en particulier lorsqu'elle implique des formes orales. Chez les personnes avec des conditions de santé complexes (p. ex., comorbidités importantes), la désensibilisation est parfois préférée au test de provocation. Bien qu'elle ne nécessite pas toujours une consultation en allergologie, cette approche requiert une planification rigoureuse, une surveillance étroite et l'intervention de professionnels expérimentés. Elle est réservée aux allergies immédiates médiées par les IgE, alors que la plupart des allergies à une *pénicilline* sont induites par les lymphocytes T et ne peuvent pas être désensibilisées.

- **Antécédents de réaction retardée** : Pour les antécédents de réactions sévères ne répondant pas aux critères 1-1-1, la réadministration de *pénicillines* est plus simple, mais nécessite une vigilance accrue et une surveillance prolongée sur plusieurs jours. Les personnes concernées sont informées du risque de récurrence et savent qu'il est important d'interrompre l'antibiotique en cas d'apparition de symptômes. Contrairement aux réactions immédiates, ces tests exigent un suivi sur plusieurs jours, ce qui les rend difficilement applicables si un traitement urgent est nécessaire.

D'après les allergologues, peu importe le type de réaction, la décision définitive s'appuie toujours sur le jugement clinique et le niveau d'aisance du clinicien, ainsi que sur une évaluation précise des risques et des bénéfices en tenant compte des contraintes pratiques et des préférences de la personne concernée.

2.3.3.2 Administration d'une autre bêta-lactamine (céphalosporine ou carbapénème)

Bien que le risque de réactions croisées entre les *pénicillines* et les céphalosporines partageant des chaînes latérales similaires soit faible, certains cliniciens maintiennent des précautions en présence d'antécédents de réaction immédiate sévère. Toutefois, comme les réactions croisées observées tendent à être moins sévères que la réaction initiale, plusieurs professionnels considèrent désormais – contrairement à l'approche retenue en 2017 – qu'un test de provocation en une étape, suivi d'une surveillance de 60 minutes, constitue une option sécuritaire dans ce contexte. Par ailleurs, aucune mesure particulière n'est généralement rapportée pour la réadministration de ce type d'antibiotique chez les personnes ayant des antécédents de réaction retardée. Selon l'expérience clinique de certains allergologues consultés, même en cas de réaction sévère à une *pénicilline*, il est possible d'administrer des carbapénèmes ou des céphalosporines à chaînes latérales différentes sans précautions particulières ni consultation préalable en allergologie, en raison du risque de réactions croisées jugé très faible.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Prise en charge et consultation en allergologie

- En présence d'un antécédent de réaction immédiate, une consultation en allergologie **devrait** généralement être envisagée.
- En cas de réaction retardée, une consultation en allergologie **pourrait** être souhaitable, bien qu'une réexposition en première ligne **pourrait** aussi être acceptable selon le contexte clinique.

Réintroduction des *pénicillines*

- Pour une réaction immédiate :
 - Un test de provocation orale en trois étapes avec surveillance de 60 minutes **devrait** être réalisé; **ou**
 - Une désensibilisation **pourrait** être envisagée en cas de conditions médicales complexes.
- Pour une réaction retardée :
 - Une réintroduction sous surveillance rapprochée **devrait** être privilégiée, en raison du risque de récurrence plus élevé.

Administration des céphalosporines

- Si les céphalosporines sont identiques ou semblables à la *pénicilline* suspectée :
 - En cas de réaction immédiate, un test de provocation en une étape avec surveillance de 60 minutes **devrait** être effectué;
 - En cas de réaction retardée, une administration usuelle sans précaution particulière **pourrait** être appropriée.
- Si les céphalosporines sont différentes :
 - Une administration usuelle sans précaution particulière **devrait** être envisagée, indépendamment du type de réaction antérieure (immédiate ou retardée).

Administration des carbapénèmes

- Les carbapénèmes **devraient** être administrés usuellement sans précaution particulière, indépendamment du type de réaction antérieure (immédiate ou retardée).
- Leur utilisation devrait être réservée aux situations de dernier recours ou lorsque leur utilisation est clairement indiquée.

2.3.4 Risque élevé de récurrence et réaction très sévère

Les lignes directrices internationales sont relativement plus consensuelles concernant le groupe à risque élevé de récurrence, et les recommandations se concentrent généralement sur une approche extrêmement prudente et une stratification rigoureuse du risque. Même si les réactions croisées avec d'autres bêta-lactamines (comme les céphalosporines et les carbapénèmes) sont relativement faibles, la majorité des organisations recommande une éviction stricte de toutes les bêta-lactamines et une référence systématique des personnes auprès d'un allergologue ou d'un infectiologue avant toute tentative de réintroduction [Pano-Pardo *et al.*, 2023; Wijnakker *et al.*, 2023; Savic *et al.*, 2022; Wong *et al.*, 2020; Wurpts *et al.*, 2020]. Dans des situations où un traitement urgent par *pénicillines* est impératif, comme la syphilis pendant la grossesse, certaines recommandations permettent une gestion plus agressive de l'allergie, y compris des tests de provocation ou une procédure de désensibilisation (en cas de réaction médiée par les IgE uniquement), sous étroite supervision médicale et dans un environnement clinique sécurisé.

2.3.4.1 Réintroduction d'une *pénicilline*

Cette catégorie regroupe des personnes ayant présenté des réactions très sévères, telles qu'un choc anaphylactique ayant nécessité une intubation ou entraîné un arrêt cardiaque, ou encore des syndromes cutanés graves comme le DRESS, le SJS/TEN ou l'AGEP. Dans ces cas, le risque d'allergie véritable est considéré comme élevé, et une récurrence pourrait entraîner des complications graves, voire potentiellement mortelles. Selon les cliniciens consultés et en accord avec l'ensemble des documents consultés, une éviction stricte des *pénicillines* demeure la pratique courante, tout comme en 2017, et une consultation en allergologie est souvent envisagée lorsqu'une prescription de *pénicillines* est nécessaire.

2.3.4.2 Administration d'une autre bêta-lactamine (céphalosporine ou carbapénème)

Comme dans les travaux publiés en 2017, la plupart des recommandations issues de la littérature préconisent une éviction complète des bêta-lactamines chez les personnes ayant présenté des réactions très sévères. Toutefois, plusieurs cliniciens consultés ont exprimé le besoin de disposer de solutions alternatives en contexte clinique urgent, particulièrement en l'absence d'un accès rapide à un spécialiste en allergologie. Dans certaines situations, le recours aux céphalosporines ou aux carbapénèmes peut donc être envisagé. Néanmoins, même si le risque de réactions croisées est généralement faible, il n'est pas totalement écarté et, en raison de la sévérité de la réaction antérieure, des précautions supplémentaires sont nécessaires. Ce risque est légèrement accru lorsque les céphalosporines partagent des chaînes latérales semblables ou identiques à celles des *pénicillines*, ce qui justifie une vigilance renforcée dans ces situations.

- **Antécédent de réaction immédiate** : Ainsi, en cas d'antécédent de choc anaphylactique avec intubation ou ayant mené à un arrêt cardiaque, une provocation en trois étapes suivies d'une surveillance de 60 minutes est

l'approche privilégiée par les allergologues consultés lorsque l'usage d'une céfadroxil, céphalexine ou cefprozil est essentiel pour traiter une infection. Selon certains, le risque de réactions croisées entre une céphalosporine différente et un carbapénème est comparable cliniquement, et une provocation en deux étapes est jugée suffisante dans les deux cas.

- **Antécédent de réaction retardée** : Pour les antécédents de réactions cutanées retardées très sévères, une surveillance étroite est généralement mise en place afin de repérer toute récurrence potentielle. Dans ce contexte, les céphalosporines structurellement différentes et les carbapénèmes peuvent être prescrits avec prudence, pourvu qu'il y ait une surveillance adéquate. En revanche, les céphalosporines possédant des chaînes latérales identiques ou semblables à l'antibiotique initialement impliqué sont évitées dans la mesure du possible, ou réservées uniquement aux situations où elles sont cliniquement nécessaires, en suivant les mêmes modalités de surveillance renforcée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Prise en charge et consultation en allergologie

- En présence d'un antécédent de réaction immédiate ou retardée, une consultation en allergologie **devrait** être fortement envisagée avant toute réintroduction d'une bêta-lactamine.
- La personne **devrait** idéalement être dirigée rapidement vers un allergologue, sans attendre une situation d'urgence nécessitant une bêta-lactamine.

Réintroduction des *pénicillines*

- Quelle que soit la nature de la réaction (immédiate ou retardée), la réintroduction des *pénicillines* **devrait** être évitée en raison du risque élevé de récurrence et de la sévérité de la réaction antérieure.

Administration des céphalosporines

- En cas de réaction immédiate :
 - Si la céphalosporine est identique ou semblable à la *pénicilline* suspectée, elle **devrait** être envisagée **UNIQUEMENT SI NÉCESSAIRE**, à l'aide d'un test de provocation en trois étapes avec surveillance de 60 minutes;
 - Si la céphalosporine possède des chaînes latérales différentes, un test de provocation en deux étapes avec surveillance de 60 minutes **devrait** être réalisé.

- En cas de réaction retardée :
 - Si la céphalosporine est identique ou similaire, son administration **devrait** être envisagée **UNIQUEMENT SI NÉCESSAIRE**, avec une surveillance rapprochée pour détecter une récurrence possible;
 - Si la céphalosporine possède des chaînes latérales différentes, elle **devrait** être administrée avec une surveillance rapprochée pour détecter une récurrence possible.

Administration des carbapénèmes

- En cas de réaction immédiate, un test de provocation en deux étapes avec surveillance de 60 minutes **devrait** être effectué.
- En cas de réaction retardée, une administration **pourrait** être envisagée avec une surveillance rapprochée pour détecter une récurrence possible.
- Dans tous les cas, les carbapénèmes **devraient** être réservés aux situations de dernier recours ou lorsque leur utilisation est clairement indiquée.

2.3.5 Cas particuliers

Il n'existe pas de consensus clair dans la littérature sur la prise en charge des personnes présentant des symptômes évoquant une réaction de type maladie sérique après l'usage d'une bêta-lactamine. Certaines recommandations les classent à risque modéré, suggérant une réintroduction encadrée [Jeimy *et al.*, 2020], tandis que d'autres les considèrent à haut risque, préconisant une éviction stricte des bêta-lactamines au profit de solutions alternatives [Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021].

Selon l'expérience des spécialistes consultés, la véritable maladie sérique classique avec consommation du complément n'est pas observée avec les médicaments non protéiques comme les *pénicillines*.

En pédiatrie, une urticaire multiforme marquée accompagnée d'arthralgies est fréquemment interprétée à tort comme une maladie sérique, alors qu'il s'agit souvent d'une réaction d'origine infectieuse. L'urticaire multiforme, à ne pas confondre avec l'érythème multiforme (qui se situe dans le spectre du syndrome de Stevens-Johnson), se distingue par sa persistance prolongée au même site – parfois plus de 24 heures –, contrairement à la nature habituellement évanescence de l'urticaire classique. Les lésions évoluent souvent vers une teinte pourprée ou bleuâtre, ce qui peut – selon les commentaires recueillis – paraître impressionnant visuellement. Dans ce contexte, il est alors question de réaction de type maladie sérique ou de *serum sickness-like reaction*, et non de véritable maladie sérique, car il n'y a généralement ni consommation de complément ni atteinte vasculaire : les bilans sont typiquement normaux, sans atteinte rénale. Une évaluation rigoureuse est donc essentielle afin d'éviter un diagnostic erroné, pouvant mener à une éviction injustifiée des *pénicillines*.

De manière générale, en présence de symptômes évoquant une réaction de type maladie sérique, la réadministration de n'importe quelle bêta-lactamine – qu'il s'agisse de *pénicillines*, de céphalosporines ou de carbapénèmes – peut donc généralement se faire de manière usuelle, sans précaution particulière. Toutefois, si une récurrence survient, la médication est cessée dès l'apparition des premiers symptômes, et la personne est orientée vers les services spécialisés pour une évaluation plus approfondie. Dans les cas où la présentation clinique est plus marquée ou suscite une inquiétude particulière, un test de provocation en une étape peut aussi être envisagé pour vérifier l'absence de récurrence des symptômes, ce qui, selon les allergologues consultés, ne survient jamais. Selon le niveau d'inquiétude de la personne concernée ou des parents, il est ensuite possible de procéder à un test de provocation prolongé ou à une réintroduction encadrée lors d'un futur épisode infectieux. Selon les commentaires recueillis, puisqu'aucun risque de réaction immédiate ou anaphylactique n'est anticipé, la réintroduction peut généralement être envisagée, surtout si l'utilisation de la *pénicilline* permet d'éviter une hospitalisation ou d'améliorer significativement le pronostic.

La décision de faire un test de provocation en présence de symptômes qui s'apparentent à une maladie sérique repose donc sur le jugement clinique, selon la sévérité des symptômes et les préoccupations parentales ou de l'utilisateur. Bien qu'il ne soit pas essentiel sur le plan médical, il peut ainsi contribuer à rassurer les familles et éviter une éviction éventuelle injustifiée.

Les parties prenantes consultées ont mentionné qu'une réexposition à une *pénicilline* ou à une céphalosporine similaire peut être envisagée avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de réactions telles que l'agranulocytose, l'anémie hémolytique, l'hépatite médicamenteuse, la néphrite interstitielle, la neutropénie ou la thrombocytopenie, et ce, peu importe le délai écoulé, depuis la réaction initiale. Cette décision repose sur une évaluation individualisée des risques et des bénéfices, en tenant compte de la sévérité de la réaction antérieure. Un suivi étroit des paramètres biologiques est généralement effectué tout au long de l'antibiothérapie. Bien qu'une consultation en allergologie puisse être pertinente dans certains cas, elle n'est pas jugée indispensable. Les céphalosporines structurellement différentes et les carbapénèmes sont quant à eux généralement administrés de manière habituelle, sans précaution particulière.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Réaction de type maladie sérique

- La réadministration d'une bêta-lactamine **pourrait** se faire de manière usuelle, sans précaution particulière.
- Dans certains cas plus impressionnants, lorsque l'inquiétude persiste et selon le jugement clinique, un test de provocation **pourrait** être envisagé afin de rassurer la personne ou la famille.
- Une consultation en allergologie n'est généralement pas nécessaire.
- Si une réaction survient, la médication **devrait** être cessée dès l'apparition des premiers symptômes et la personne être orientée vers les services spécialisés pour une évaluation plus approfondie.

Autres réactions de type retardé

- Chez les personnes ayant des antécédents de réactions telles que l'**agranulocytose**, l'**anémie hémolytique**, l'**hépatite médicamenteuse**, la **néphrite interstitielle**, la **neutropénie** ou la **thrombocytopénie**, une réexposition à une *pénicilline* ou à une céphalosporine identique/similaire **pourrait** être envisagée avec prudence.
- La décision **devrait** reposer sur une évaluation individualisée des risques et des bénéfices, en tenant compte de la sévérité de la réaction antérieure.
- Un suivi étroit des paramètres biologiques **devrait** être effectué tout au long de l'antibiothérapie.
- Les céphalosporines structurellement différentes et les carbapénèmes **devraient** être administrés de manière habituelle, sans précaution particulière.
- Une consultation en allergologie **pourrait** être pertinente dans certains cas, mais elle n'est pas jugée indispensable.

2.4 Suivi et critères d'orientation en allergologie

Les indications d'orientation vers un service spécialisé mentionnées dans les documents consultés demeurent conformes à celles établies en 2017. Elles varient en fonction de la nature, de la sévérité et de la temporalité de la réaction antérieure. Parmi les critères d'orientation les plus fréquemment rapportés figurent les situations suivantes :

- **Réactions immédiates sévères** : Les personnes ayant présenté des réactions immédiates anaphylactiques devraient généralement être dirigées vers un allergologue pour une évaluation approfondie [ASCIA, Khan *et al.*, 2022b; 2020; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b; Jeimy *et al.*, 2020];
- **Réactions retardées sévères** : Les personnes ayant eu des réactions cutanées sévères retardées, comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique ou le DRESS, nécessitent également une consultation spécialisée [ASCIA, Khan *et al.*, 2022b; Workowski, 2021; 2020; Broyles *et al.*, 2020a; 2020b; Jeimy *et al.*, 2020];
- **Réactions de type maladie sérique** : Une réaction de type maladie sérique peut – selon certains documents – justifier une orientation vers un allergologue pour une évaluation [Khan *et al.*, 2022b; BC PACE Group, 2021; CDC, 2021];
- **Autres** : Les personnes avec des antécédents de réactions allergiques à plusieurs bêta-lactamines sont également considérées par certains documents comme une population pouvant bénéficier d'un suivi plus rapproché [BC PACE Group, 2021];
- **Population pédiatrique** : Selon l'Association canadienne de pédiatrie, les enfants diagnostiqués avec une allergie immédiate à une *pénicilline* par un allergologue devraient être réévalués par un allergologue pédiatrique après cinq ans. L'auteur souligne l'importance de cette réévaluation, car l'allergie peut disparaître avec le temps, évitant ainsi une éviction permanente des *pénicillines* [Wong *et al.*, 2020].

Selon plusieurs cliniciens consultés, un grand nombre de personnes ayant des antécédents d'allergie à une *pénicilline* peuvent bénéficier d'une évaluation plus approfondie. En pratique, il est généralement observé que plus la réaction initiale rapportée est sévère, plus la pertinence d'une consultation en allergologie est considérée comme étant importante. Toutefois, l'accès à ces services spécialisés demeure limité au Québec, particulièrement en dehors des grands centres urbains. D'après les données disponibles sur le site Web de l'Association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ)¹¹, un peu plus de 70 allergologues exercent actuellement dans la province, principalement à Montréal, à Québec, à Sherbrooke et à Gatineau. Par ailleurs, selon le tableau de bord sur la performance du réseau de la santé et des services sociaux¹², près de 84 000 personnes étaient en attente d'une consultation en

¹¹ <https://allerg.qc.ca/> (Consulté en avril 2025).

¹² [Tableau de bord - Performance du réseau de la santé et des services sociaux](#) (Consulté en avril 2025).

immunologie au moment de la rédaction du rapport, et les délais d'attente en région peuvent atteindre plusieurs années. Dans ce contexte, certains professionnels de la santé consultés ont soulevé l'importance d'optimiser les critères d'orientation afin de prioriser les cas les plus urgents. Cette approche vise à mieux répartir les ressources spécialisées, à désengorger les services d'allergologie et à favoriser une prise en charge plus efficace en première ligne.

En 2017, il n'y avait pas de formulaire normalisé de demande de consultation en immunoallergie de déployé. L'INESSS avait alors établi une liste de critères pour guider les cliniciens de première ligne dans leur demande de consultation en allergologie en présence d'une allergie présumée aux *pénicillines*. Depuis, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mis en place des centres de répartition des demandes de services (CRDS) pour aider la patientèle ambulatoire à obtenir une consultation en médecine spécialisée à la suite d'une demande par un médecin de famille ou une IPSPL grâce au [formulaire AH-770](#). Ce formulaire propre aux demandes de consultation en immunoallergie est venu standardiser les demandes de consultation pour optimiser l'orientation des personnes en fonction de la gravité et de l'urgence de leur condition, établir des priorités cliniques selon une échelle de délais (B, C, D, E) et assurer une prise en charge efficace des personnes nécessitant une consultation spécialisée. La version mise à jour en août 2024 regroupe plusieurs motifs de consultation, classés en différentes catégories telles que respiratoire, alimentaire, anaphylaxie, urticaire/angioœdème et médicaments. Selon ce formulaire, les consultations pour les allergies médicamenteuses sont classées avec une priorité allant de C (≤ 28 jours) pour les médicaments essentiels à E (moins d'un an) pour les autres allergies médicamenteuses, y compris les *pénicillines*.

Selon les allergologues consultés, certaines situations cliniques peuvent néanmoins, bien qu'elles ne figurent pas parmi les critères habituellement reconnus dans le formulaire AH-770, justifier une consultation en allergologie. Le développement de critères additionnels et l'ajout de motifs non standardisés permettent une orientation plus ciblée vers les soins spécialisés, en particulier pour des cas atypiques ou complexes. Cette approche vise à combler certaines zones grises repérées sur le terrain et à soutenir les cliniciens dans leur évaluation du risque.

- **Antécédents de réactions allergiques non sévères :** D'après les commentaires recueillis, plusieurs cliniciens rapportent qu'en présence de réactions allergiques non sévères, une évaluation en allergologie n'est généralement pas considérée comme urgente. Toutefois, une consultation peut parfois être envisagée lorsqu'une personne ou sa famille exprime des hésitations à envisager une réadministration, même dans un contexte de faible risque. Dans ces situations, la rencontre avec un allergologue peut contribuer à rassurer et à faciliter le retrait de l'étiquette d'allergie. Il a également été souligné que ce type de demande est habituellement considéré comme non prioritaire dans le cadre du CRDS, ce qui peut entraîner des délais d'attente prolongés, sauf dans des cas cliniques où l'utilisation d'une *pénicilline* est jugée indispensable, comme pour la syphilis ou la neurosyphilis.

- **Antécédents de réactions allergiques sévères ou très sévères** : Selon la pratique rapportée par plusieurs cliniciens, une consultation en allergologie est généralement envisagée pour les personnes ayant des antécédents de réaction sévère ou très sévère à une bêta-lactamine, en particulier lorsque la réintroduction de l'antibiotique n'a pu être effectuée. Dans les cas de réactions jugées très sévères, certains cliniciens soulignent l'importance d'effectuer une évaluation spécialisée avant qu'une situation clinique urgente n'exige l'administration d'une bêta-lactamine. Cette approche vise à anticiper les besoins thérapeutiques tout en assurant une prise en charge sécuritaire.
- **Conditions particulières** : Certains cas spécifiques, au-delà des situations urgentes mentionnées dans le formulaire AH-770 (comme la syphilis ou la neurosyphilis), peuvent justifier une prise en charge plus ciblée. Cela inclut notamment les personnes nécessitant un recours fréquent aux *pénicillines*, telles que celles ayant des infections bactériennes récurrentes, des maladies pulmonaires obstructives chroniques avec risque élevé d'exacerbations, une fibrose kystique, un déficit immunitaire ou étant sous traitement en oncologie ou après une greffe. De plus, les personnes porteuses de bactéries multirésistantes nécessitant des *pénicillines* en raison des sensibilités bactériennes, ainsi que les personnes polymédiquées, en particulier les personnes âgées, peuvent également nécessiter une consultation spécialisée en allergologie, notamment pour ajuster les choix thérapeutiques en cas d'interactions médicamenteuses ou de traitements limités, comme ceux impliquant des médicaments prolongeant l'intervalle QT.
- **Population pédiatrique** : Dans la pratique pédiatrique, certains cliniciens soulignent l'importance de diriger les enfants en allergologie lorsque la réexposition à une *pénicilline* en ambulatoire peut être compromise, soit en raison de la nature de la réaction rapportée, soit en raison du refus des parents. Cette démarche permettrait d'éviter des erreurs de diagnostic, telles que de fausses étiquettes allergiques, et d'assurer un meilleur suivi dans les cas complexes. Pour les enfants ayant un diagnostic confirmé d'allergie à une *pénicilline*, une réévaluation périodique (p. ex., tous les cinq ans) auprès d'un allergologue pédiatrique est généralement effectuée. Cela permet d'éviter un étiquetage erroné et d'offrir à l'enfant un accès optimal aux options thérapeutiques les plus adaptées.
- **Allergie médicamenteuse multiple** : Dans la pratique clinique, un antécédent d'allergie médicamenteuse multiple, notamment chez les personnes ayant réagi à la fois aux *pénicillines* et à d'autres classes d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les macrolides ou le triméthoprim-sulfaméthoxazole, est souvent pris en compte comme un facteur de risque supplémentaire. Cette situation peut compliquer la gestion des allergies et nécessite une attention particulière lors de l'évaluation du risque de réaction.

Récemment, les CRDS ont ajouté le [conseil numérique](#) à leur offre de services, un outil de communication entre les fournisseurs de soins de première ligne (FSP) et ceux de soins spécialisés. Cet outil permet aux FSP de poser des questions cliniques précises à des spécialistes et de recevoir une réponse dans un délai moyen de sept jours, améliorant ainsi la prise en charge des patients et réduisant le besoin de consultations en personne. Selon les données rapportées par le MSSS, environ 50 % des consultations en personne avec des spécialistes peuvent être évitées grâce à cet outil. Les professionnels de la santé peuvent accéder au conseil numérique avec la plateforme [SAFIR](#) (Service d'acheminement de formulaires informatisés et suivis de requêtes), qui facilite l'envoi et le suivi des demandes de consultation. L'intégration du conseil numérique aux dossiers médicaux électroniques (DME) est complétée depuis le 16 octobre 2024. Une rémunération à l'acte de communications est prévue autant pour les médecins de famille que les médecins spécialistes¹³. Ainsi, dans certaines situations cliniques, telles que les cas complexes, les situations incertaines ou le besoin d'une orientation rapide, certains cliniciens choisissent de solliciter l'avis d'un médecin spécialiste par le conseil numérique. Cette démarche permet de clarifier la nature de la réaction allergique, de déterminer les meilleures options de prise en charge et d'évaluer si une consultation en allergologie est nécessaire. D'après les parties prenantes consultées, le conseil numérique constitue un outil de communication efficace, permettant de fournir des réponses relativement rapides aux interrogations cliniques, tout en évitant, dans plusieurs cas, des références vers des services spécialisés. Du point de vue des allergologues, la plupart des questions posées peuvent être traitées de manière rapide et ciblée. De plus, la réponse apportée par l'allergologue ne provient pas nécessairement de la même région géographique que celle du demandeur, illustrant ainsi la souplesse et la portée interrégionale de ce mode de communication.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE

De l'appréciation globale de la preuve découle le constat suivant :

- Généralement, plus la réaction rapportée est sévère, plus il est utile d'orienter en allergologie.

¹³ <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/conseil-numerique/#:~:text=Int%C3%A9gration%20du%20conseil%20num%C3%A9rique%20au,depuis%20le%2016%20octobre%202024.>

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

Antécédents de réactions allergiques NON sévères

- Ne nécessitent généralement pas d'évaluation urgente, mais une consultation **pourrait** s'avérer utile pour convaincre la personne ou la famille à envisager une réadministration en cas de refus initial.

Antécédents de réactions allergiques sévères et très sévères

- Réactions immédiates ou retardées : une évaluation en allergologie **devrait** être envisagée si aucune réintroduction n'est effectuée selon l'algorithme décisionnel.
- Réaction très sévère : une évaluation en allergologie **devrait** être envisagée rapidement pour une évaluation approfondie, sans attendre une situation d'urgence nécessitant une bêta-lactamine.

Population pédiatrique

- Une évaluation en allergologie devrait être considérée pour les situations où la réexposition à une *pénicilline* en ambulatoire n'est pas envisageable, soit par la nature de la réaction rapportée ou à la suite d'un refus des parents, afin d'éviter une fausse étiquette allergique.
- Une consultation auprès d'un allergologue pédiatrique pourrait s'avérer utile pour une réévaluation périodique (p. ex., tous les cinq ans) en cas de diagnostic d'allergie à une *pénicilline* confirmé.

Conditions particulières

Les situations ou personnes suivantes **pourraient** bénéficier d'une consultation auprès des services spécialisés et d'une évaluation en allergologie :

- Infection ou état dont la prise en charge optimale requiert une *pénicilline* (p. ex., syphilis ou neurosyphilis).
- Recours fréquent aux *pénicillines* anticipé (p. ex., infections bactériennes récurrentes, maladie pulmonaire obstructive chronique à risque élevé d'exacerbation, fibrose kystique ou déficit immunitaire, personnes oncologiques ou greffées).
- Personne avec bactéries multirésistantes dont les sensibilités bactériennes nécessitent le recours à une *pénicilline*.
- Polymédication (p. ex., personne âgée) avec un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses ou chez qui les choix sécuritaires sont plus restreints (p. ex., médicaments qui allongent l'intervalle QT).

- Antécédents de réactions allergiques aux *pénicillines* et à au moins une autre classe d'antibiotiques, plus particulièrement :
 - *pénicillines* et fluoroquinolones;
 - *pénicillines* et macrolides;
 - *pénicillines* et triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Au besoin, un médecin spécialiste **pourrait** être consulté par le conseil numérique pour clarifier la nature de la réaction allergique, déterminer les meilleures modalités de prise en charge ou la nécessité de consulter en allergologie.

2.5 Documentation et partage de l'information

2.5.1 Mise à jour des dossiers médicaux et communication élargie

Les nouvelles recommandations tirées des documents consultés mettent à nouveau l'accent sur l'importance de mettre à jour les dossiers médicaux (électroniques ou sur papier) afin qu'ils reflètent avec précision le statut allergique d'une personne après une évaluation. Cela comprend notamment le retrait de l'étiquette d'allergie lorsque celle-ci est infirmée, dans le but d'éviter le recours inutile à des antibiotiques de substitution, souvent dotés d'un spectre antimicrobien plus large, associés à davantage d'effets indésirables et généralement plus coûteux. Selon les documents consultés, les dossiers médicaux électroniques devraient également intégrer des systèmes d'alerte qui permettraient d'identifier les personnes les plus à risque afin d'orienter rapidement les décisions du clinicien concernant les tests à effectuer ou les modalités de réintroduction des bêta-lactamines. L'utilisation d'une terminologie standardisée pour décrire l'allergie et la réaction observée est essentielle afin de prévenir toute confusion entre les différents professionnels de la santé impliqués dans le parcours de soins de l'utilisateur. Les recommandations insistent également sur la nécessité de fournir à la personne concernée ou à un membre de sa famille une documentation écrite, telle qu'une carte de portefeuille, indiquant les résultats des tests et leur implication pour les futures prescriptions. Les auteurs recommandent également que cette information soit partagée avec tous les prestataires de soins concernés, y compris les pharmacies, les cliniques médicales et les hôpitaux [Khan *et al.*, 2022b; Jeimy *et al.*, 2020].

Au Québec, le partage d'informations sur l'état de santé des personnes allergiques entre les différents prestataires de soins demeure sous-optimal, notamment en raison de l'absence d'un registre centralisé des allergies. Cette problématique, déjà identifiée lors de la phase initiale des travaux en 2017, persiste malgré certaines avancées technologiques. Le Dossier santé Québec (DSQ), qui vise à centraliser et à sécuriser l'accès aux informations médicales des patients, pourrait jouer un rôle clé dans l'amélioration de cette situation. Toutefois, bien que les initiatives gouvernementales récentes tendent vers l'instauration d'un dossier de santé numérique unique, leur mise en œuvre demeure incomplète, notamment sur le plan des allergies. Ce retard limite donc la

possibilité d'un partage structuré et fiable des données allergiques, freinant ainsi une gestion plus efficace et sécurisée des allergies au sein du réseau de la santé.

Selon les parties prenantes consultées, plusieurs facteurs expliquent l'inefficacité du partage de l'information allergique entre les différents fournisseurs de soins de santé, notamment :

- **L'absence d'un registre centralisé des allergies dans le DSQ** : Contrairement aux médicaments ou aux résultats de laboratoire, les allergies ne sont pas encore intégrées au DSQ, bien que l'INESSS en avait fait la recommandation au ministre de la Santé en 2017. Cela signifie que les prescripteurs n'ont pas un accès rapide et standardisé aux antécédents allergiques des personnes, ce qui peut entraîner des prescriptions non optimales, des erreurs médicales, comme l'administration accidentelle d'un médicament allergène, ou encore une perte d'informations entre les différents établissements de santé (hôpitaux, cliniques, pharmacies).
- **La fragmentation des dossiers médicaux** : Les allergies sont souvent documentées dans des systèmes informatiques différents selon les cliniques, hôpitaux et pharmacies. Comme il n'y a pas de plateforme unique et accessible à tous les professionnels, il peut être difficile de retrouver rapidement l'information. Actuellement, un pharmacien pourrait donc inscrire une information dans son dossier qui ne serait pas la même dans un dossier médical ou infirmier. Cela a le potentiel de causer de la confusion chez les professionnels et les patients.
- **La dépendance aux patients pour la transmission de l'information** : En l'absence d'un registre centralisé, ce sont souvent les patients eux-mêmes qui doivent informer les professionnels de leurs allergies. Cela pose problème notamment si la personne est incapable de s'exprimer lors d'une urgence médicale (p. ex., personne inconsciente ou confuse) ou encore lorsque l'information est incomplète ou mal rapportée par la personne concernée ou sa famille.
- **Méconnaissance de l'encadrement réglementaire du partage des informations sur les allergies** : Au Québec, le partage des informations médicales est réglementé par la *Loi concernant le partage de certains renseignements de santé*¹⁴. Toutefois, la méconnaissance ou la compréhension imprécise du cadre réglementaire encadrant le partage des informations liées aux allergies peut freiner l'efficacité de la circulation de ces données entre les différents fournisseurs de soins de santé. En l'absence de directives claires, uniformes et bien diffusées sur *comment* et *quand* partager ces informations de façon sécurisée, les pratiques peuvent également varier d'un établissement à l'autre, ce qui nuit à la fluidité et à la fiabilité du transfert d'information.

¹⁴ <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/lc/P-9.0001>.

En attendant l'intégration complète du domaine « Allergie et intolérance » dans le DSQ, certains cliniciens consultés suggèrent de trouver des solutions alternatives pour informer la personne concernée, sa pharmacie communautaire ainsi que ses professionnels traitants des modifications apportées à son statut allergique. Une solution envisagée consiste à remettre un document écrit à la personne concernée, qui serait alors responsable de transmettre cette information aux autres intervenants impliqués dans sa prise en charge. Bien que cette approche transitoire puisse être utile si elle est bien encadrée et accompagnée d'outils éducatifs, il est noté qu'elle ne remplace pas la nécessité d'un système structuré et fiable de partage d'informations à long terme.

2.5.2 Déclaration d'une nouvelle allergie et formulaire AH-707

Le [formulaire AH-707](#), également intitulé *Déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse*, a été conçu lors de la phase initiale des travaux pour consigner et transmettre les informations relatives aux allergies. Ce document a également été normalisé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec dans le but de faciliter son adoption dans les différents établissements de santé de la province. Après huit années, et malgré les efforts entrepris en 2017 pour prendre en compte les défis liés à son opérationnalisation et à son implantation, son adoption au sein du réseau de la santé demeure inégale, selon les avis recueillis auprès de différentes parties prenantes consultées. Bien qu'il semble plus connu dans les établissements hospitaliers, il est toutefois rarement partagé avec les allergologues lors des consultations. Ce formulaire semble en plus très peu utilisé en milieu ambulatoire, comme les cliniques médicales ou les pharmacies, et rarement remis aux patients comme outil de référence à partager avec d'autres professionnels. De l'avis de l'ensemble des parties prenantes consultées, cette faible diffusion limite donc son utilité et son efficacité dans le partage structuré et cohérent des informations sur les allergies. Des efforts supplémentaires seraient donc nécessaires pour en assurer une diffusion plus large, en attendant l'intégration du domaine « Allergie et intolérance » et de la mise en place d'un DSQ pleinement fonctionnel. Aucun enjeu particulier avec le formulaire AH-707 n'a été rapporté par les cliniciens consultés; le contenu est encore juste et pertinent selon les avis recueillis.

2.5.3 Information à transmettre et éducation

Selon les parties prenantes consultées, l'éducation de la personne présumée allergique et de sa famille jouerait un rôle central dans l'amélioration de la gestion des allergies médicamenteuses et l'adoption durable de nouvelles pratiques cliniques. Une meilleure compréhension des risques réels associés aux allergies, notamment celles aux *pénicillines* et autres bêta-lactamines, permettrait de déconstruire certaines perceptions erronées et de favoriser une acceptation plus nuancée de ces risques.

Un des leviers importants identifiés concerne la documentation claire des résultats d'évaluation allergologique. Lorsqu'une allergie est écartée ou mieux caractérisée, il serait pertinent d'informer la personne de façon précise sur son risque réel. Dans de nombreux cas, cette démarche permettrait à la personne de recevoir des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines de façon sécuritaire.

Ce changement de perspective nécessite du temps, tant pour les patients – ou les proches – que pour les professionnels. Toutefois, en fournissant les bons outils et une information adéquate, plusieurs cliniciens estiment que la personne devient davantage en mesure de jouer un rôle actif dans la gestion de sa santé, ce qui peut favoriser une meilleure vigilance, compréhension et continuité des soins entre les milieux cliniques. Pour soutenir ce rôle, plusieurs cliniciens ont souligné l'importance de mettre en place certaines pratiques facilitatrices pour soutenir la discussion éclairée et la décision partagée. Ainsi, il est jugé pertinent de remettre à la personne concernée – ou à un membre de sa famille – un document clair, rédigé en langage accessible, qui résume les résultats de l'évaluation réalisée ainsi que les recommandations futures. Selon les commentaires recueillis, il est également utile d'informer la personne de l'importance de conserver ce document avec elle et de le présenter aux professionnels de la santé lors de futures consultations.

Certains cliniciens insistent aussi sur l'importance de renforcer l'éducation, notamment en expliquant la nature de la réaction rapportée, les risques réels associés à l'allergie et la façon d'aborder le sujet avec les différents intervenants. À cette fin, l'ensemble des parties prenantes consultées a souligné qu'il serait judicieux de créer un outil de décision partagée pour soutenir ces discussions. Ces outils favoriseraient une meilleure compréhension mutuelle entre les patients et les professionnels, faciliteraient l'engagement des patients dans leur parcours de soins et permettraient de prendre des décisions éclairées en tenant compte des préférences et des priorités de chacun.

Selon les cliniciens consultés, il est également utile de sensibiliser les personnes au fait que, même après une réintroduction réussie d'une *pénicilline* ou d'une autre bêta-lactamine, des éruptions cutanées non sévères peuvent parfois apparaître plusieurs jours après l'administration, en particulier chez les enfants. Ces réactions, bien qu'elles puissent inquiéter, ne sont généralement pas considérées comme des contre-indications à l'usage futur de ces antibiotiques. Pour accompagner adéquatement les personnes dans ce contexte, plusieurs professionnels jugent important de fournir un suivi écrit ainsi que des instructions claires, permettant aux patients – ou à leurs proches – de bien gérer ce type de réaction tout en conservant leur confiance envers le traitement prescrit.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Au terme de l'appréciation globale de la preuve, les recommandations suivantes ont été formulées :

- La personne concernée, sa pharmacie communautaire ainsi que ses médecins ou infirmières praticiennes spécialisées traitants **devraient** être avisés du changement au statut d'allergie.
- En attendant l'intégration complète des allergies dans le Dossier santé Québec :
 - un document écrit **devrait** idéalement être remis à la personne concernée, qui sera ensuite responsable de le transmettre aux autres intervenants impliqués dans sa prise en charge;
 - en cas de nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse, l'antibiotique devrait être interrompu, la réaction traitée au besoin et le formulaire AH-707 **devrait** être rempli et conservé dans le dossier médical de la personne concernée ou dans un endroit réservé à cet effet dans les dossiers informatisés ou électroniques.

FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX

Les travaux de mise à jour présentent plusieurs forces notables. D'abord, ils reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature (scientifique et grise), une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnelles scientifiques ainsi que la consultation des parties prenantes engagées dans la démarche, notamment dans l'évaluation et la prise en charge des allergies aux *pénicillines*.

Cette mise à jour repose également sur une base scientifique solide, issue de revues systématiques avec méta-analyses réalisées par l'INESSS et publiées dans un journal révisé par les pairs en 2019. Ce travail a permis une estimation plus précise des risques de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines. L'intégration d'analyses de modélisation moléculaire, menées en collaboration avec le laboratoire de chimie médicinale de l'Université Laval, renforce la robustesse des résultats et des recommandations.

Une autre force importante découle du caractère évolutif de ces travaux. Les documents publiés en 2017 étaient considérés comme novateurs, proposant une approche différente en matière de gestion du risque allergique. Bien que l'algorithme initial ait comporté certaines imprécisions, il a tout de même été cité dans la littérature à plusieurs reprises et a inspiré d'autres lignes directrices, démontrant sa pertinence [Jeimy *et al.*, 2020]. Avec les années, la perception du risque allergique a changé, notamment à la lumière de nouvelles données probantes sur les risques de réactions croisées et d'une expérience clinique accrue. Par ailleurs, cette mise à jour reflète davantage la réalité clinique actuelle, en intégrant les apprentissages tirés de la pratique.

Enfin, les modalités de prise en charge et les recommandations cliniques proposées dans cette version sont structurées autour des trois dimensions du risque allergique : le risque d'une allergie véritable, le risque de récurrence en cas de réexposition et le risque de réactions croisées avec une autre bêta-lactamine. L'évaluation est affinée selon les antécédents allergiques, le type de réaction rapportée et, dans certains cas, le délai écoulé depuis l'épisode présumé allergique. Cette approche permet donc de proposer une plus grande variété d'options afin de mieux encadrer la pratique clinique, en particulier pour les cliniciens non spécialisés en allergologie qui souhaitent offrir une prise en charge sécuritaire et structurée à leurs patients. Cette flexibilité dans les recommandations favorise l'autonomie des professionnels tout en garantissant une prise en charge rigoureuse, sécuritaire et adaptée à chaque situation clinique et en évitant les évictions inutiles des bêta-lactamines.

Le comité consultatif mandaté pour apprécier les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, dont l'allergie-immunologie (n=5), l'infectiologie, l'obstétrique-gynécologie, la pédiatrie, la médecine familiale, les soins infirmiers et la pharmacie (n=3). Contrairement aux recommandations publiées en 2017, qui ciblaient principalement la population adulte, cette version élargie adopte donc

une approche plus inclusive, tenant compte des besoins cliniques tant chez les adultes que chez les enfants. Le comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. De plus, la validation du rapport et de l'outil clinique par deux lecteurs externes, soit deux médecins spécialisés en immunologie clinique et en allergie, a permis de vérifier en amont de leur publication la rigueur et la qualité scientifique des livrables. Cette validation par les pairs a aussi permis de vérifier la clarté de l'outil clinique, et de cerner des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations formulées. Afin de s'assurer que l'outil et l'algorithme décisionnel découlant des travaux sont clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels intervenant en première ligne et dans divers milieux – IPS, médecine de famille, médecine d'urgence et pharmacie communautaire – ont aussi été consultés. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé aux travaux couvraient différentes régions sociosanitaires, dont la grande région montréalaise, Laval, la Capitale-Nationale, Chaudière-Appalaches, les Laurentides, Lanaudière, la Mauricie, l'Estrie, le Saguenay–Lac-Saint-Jean, le Bas-Saint-Laurent, l'Abitibi-Témiscamingue et le Nunavik.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent être signalées. En raison du manque de consensus dans la littérature scientifique consultée et des positions parfois divergentes entre les sociétés savantes, la définition et la catégorisation des différents niveaux de risque demeurent floues, et les modalités de réadministration des bêta-lactamines variables, ce qui peut entraîner de la confusion tant chez les cliniciens que dans l'interprétation des lignes directrices. Par exemple, les recommandations européennes adoptent généralement une approche plus prudente, en favorisant une évaluation approfondie à l'aide de tests diagnostiques et en suggérant fréquemment une consultation spécialisée en allergologie. À l'inverse, les lignes directrices nord-américaines tendent à être un peu plus libérales, en permettant dans certaines situations une réintroduction encadrée des bêta-lactamines sans recours systématique à une consultation spécialisée. De plus, les types d'allergies observés ainsi que leur fréquence varient souvent selon les régions du monde, en partie en fonction des pratiques locales entourant l'accès aux antibiotiques, comme la vente libre dans certains pays. Ces variations contextuelles peuvent avoir un impact important sur la pertinence et l'applicabilité des recommandations d'un système de santé à l'autre. Elles mettent en évidence la nécessité d'adapter les lignes directrices en fonction des réalités locales, notamment celles du Québec. Ainsi, les éléments proposés dans les présents travaux – qu'il s'agisse de l'évaluation clinique, de la stratification des risques allergiques ou des modalités de prise en charge – s'appuient principalement sur l'expertise et l'expérience des cliniciens québécois.

Pour la mise à jour des deux revues systématiques portant sur les risques de réactions croisées ainsi que celle sur les calculateurs de risque, une appréciation de la qualité méthodologique et du risque de biais des études primaires a été réalisée. Toutefois, en ce qui concerne les guides de pratique clinique (GPC) et autres documents consultés, l'INESSS n'a pas procédé à une évaluation critique directe des données scientifiques sous-jacentes. L'analyse s'est plutôt appuyée sur l'interprétation des auteurs de ces GPC

et documents retenus. Bien que la stratégie de recherche inclue des publications récentes, plusieurs de ces recommandations s'appuient sur des données antérieures qui gagneraient parfois à être actualisées. Les aspects économiques et organisationnels, liés à l'implantation et au déploiement, ainsi que les considérations éthiques et environnementales n'ont pas été intégrés de manière spécifique dans l'élaboration des recommandations, mais ont été pris en compte de façon transversale dans l'évaluation globale du projet. Toutefois, aucune recherche systématique ou analyse approfondie de la littérature scientifique ou des normes propres à ces aspects n'a été réalisée. Aucune analyse d'impact budgétaire concernant l'application des nouvelles recommandations n'a été réalisée. Certaines limites inhérentes à la méta-analyse utilisée pour élaborer les recommandations ont également été soulevées et sont définies dans l'article publié en 2019 par Picard et ses collaborateurs [Picard *et al.*, 2019].

Même si l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risque associés, et demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé non spécialisés en allergologie, la perspective des personnes avec un antécédent d'allergie à une *pénicilline* n'a pas été recueillie, ni celle de citoyens. Enfin, la perspective des ordres, fédérations et associations professionnels dont les membres prescrivent des bêta-lactamines n'a pas été recueillie dans le cadre de la mise à jour de ces travaux. L'OPQ a néanmoins été consulté afin de répondre à certaines questions concernant l'accessibilité et la faisabilité des tests de provocation en pharmacie, ainsi que la prise en charge des réactions allergiques, y compris l'usage de l'épinéphrine par les pharmaciens.

CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Huit ans après la publication de l'avis sur la prise en charge des allergies aux *pénicillines*, plusieurs recommandations formulées par l'INESSS n'ont pas été pleinement mises en œuvre. Pourtant, ces recommandations, issues d'un travail rigoureux et de nombreuses consultations auprès de différentes parties prenantes, visaient à soutenir l'uniformisation de la collecte d'informations, à améliorer la formation des professionnels de la santé et à renforcer la documentation dans un objectif commun d'amélioration des soins.

L'avis publié en 2017 proposait notamment des pistes d'action concrètes à l'intention du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), des fournisseurs de logiciels de soins de santé, des gestionnaires d'établissements et d'autres acteurs clés du réseau. Ces recommandations étaient conçues pour guider la transition vers de meilleures pratiques, en attendant l'intégration complète du domaine « Allergie et intolérance » dans le DSQ, et pour favoriser une approche plus cohérente et sécuritaire de la gestion des allergies médicamenteuses.

Selon l'ensemble des commentaires recueillis lors de la mise à jour des travaux, plusieurs défis persistants – tels que la complexité et l'hétérogénéité des systèmes de documentation et les ressources limitées – ont freiné la mise en place généralisée de certaines de ces actions. Ces constats témoignent donc de la nécessité de renforcer la collaboration entre les parties prenantes et de renouveler les efforts afin de faire avancer les pratiques. Il demeure essentiel, dans l'intérêt des patients et du réseau, de continuer à bâtir sur les bases déjà posées et d'explorer des leviers concrets pour soutenir une application plus large des recommandations, notamment en matière de formation, de soutien clinique et de structuration des outils de documentation. La mise à jour actuelle des travaux de l'INESSS constitue d'ailleurs une occasion privilégiée pour raviver l'élan autour de ces objectifs.

Enjeux entourant la mise en œuvre

Les enjeux entourant la mise en œuvre des pratiques cliniques en matière d'évaluation et de prise en charge des allergies aux *pénicillines* demeurent, dans l'ensemble, semblables à ceux identifiés lors des travaux de 2017. Malgré l'intérêt grandissant pour une meilleure gestion des allergies aux *pénicillines*, les commentaires recueillis auprès des différentes parties prenantes consultées lors de cette mise à jour révèlent que l'implantation de changements des pratiques sur le terrain demeure un défi de taille. Les obstacles identifiés se manifestent à plusieurs niveaux, reflétant la complexité du système de soins au Québec et la diversité des réalités cliniques.

Enjeux clinique et populationnel

D'abord, il semble qu'une **hétérogénéité importante dans la perception du risque de réactions croisées** entre les différentes bêta-lactamines persiste au sein du corps médical. La pratique varie selon l'intérêt, l'aisance et le niveau de confort des cliniciens, surtout pour les médecins de première ligne ou non spécialisés en allergologie. Cette variation dans l'évaluation du risque mène à des pratiques cliniques inégales, parfois plus conservatrices que nécessaire, ce qui limite l'adhésion aux recommandations fondées sur les données probantes les plus récentes. Il a en effet été rapporté que de nombreux cliniciens non spécialisés en allergologie ne se sentent pas suffisamment à l'aise pour gérer les risques liés à la réintroduction d'une bêta-lactamine chez une personne ayant des antécédents de réaction allergique à une *pénicilline*, même lorsque ces antécédents sont compatibles avec un faible risque (p. ex., une réaction ancienne, floue ou limitée à une éruption cutanée non sévère). Dans la majorité des cas, ces personnes se voient ainsi prescrire une autre bêta-lactamine ou une classe différente d'antibiotiques, ou encore sont orientées vers des services spécialisés pour une évaluation plus approfondie. Toutefois, il a été précisé que le recours à une céphalosporine, alors qu'il serait possible d'utiliser de l'amoxicilline ou de la *pénicilline* par exemple, peut entraîner des conséquences cliniques importantes. En plus de contribuer au risque d'antibiorésistance, ces substitutions peuvent s'avérer sous-optimales sur le plan thérapeutique puisque, comparativement aux *pénicillines*, les céphalosporines orales présentent parfois un profil moins avantageux pour plusieurs types d'infections, notamment en ce qui concerne l'efficacité, les propriétés pharmacocinétiques ou encore la palatabilité – un aspect particulièrement important en pédiatrie.

Par ailleurs, **des réticences et des résistances de la part de certains cliniciens** ont également été soulevées. Ces dernières peuvent être attribuées à une méfiance face au changement ou à une crainte de prendre des décisions perçues comme risquées sans l'appui d'un spécialiste, surtout dans un contexte où les allergies aux antibiotiques peuvent avoir des conséquences graves si elles sont mal évaluées. Par ailleurs, il a été mentionné que certains pharmaciens se montrent réticents à retirer l'étiquette d'allergie à une *pénicilline* du dossier d'un patient ou à valider la prescription de l'antibiotique recommandé lorsque l'évaluation n'a pas été réalisée par un allergologue. Cette prudence semble notamment liée à une perception selon laquelle une confirmation par un spécialiste est nécessaire avant toute modification au statut allergique. Cette situation illustre un enjeu important de collaboration interprofessionnelle et met en lumière le besoin de clarifier les rôles, les responsabilités et les niveaux d'expertise requis dans le processus de réévaluation des allergies médicamenteuses. En l'absence de lignes directrices claires ou de protocoles reconnus à l'échelle du réseau, cette incertitude peut freiner l'application des recommandations, même lorsqu'elles sont fondées sur une évaluation clinique rigoureuse effectuée par un clinicien de première ligne, un médecin non spécialisé en allergologie ou un dentiste.

Enjeux organisationnels

Un autre enjeu majeur concerne la **mise en œuvre à plus grande échelle des tests de provocation orale** (voir la section [2.3.1.4](#)), qui représentent pourtant une stratégie sécuritaire, validée et efficace pour confirmer ou infirmer une allergie médiée par les IgE présumée ou encore pour réintroduire – dans certaines situations – les bêta-lactamines en toute sécurité. L'introduction de ces tests dans la pratique courante se heurte à plusieurs barrières, dont le manque de personnel formé, l'absence de protocoles standardisés, l'absence de plateaux techniques dans certains milieux pour gérer les réactions potentielles, et la perception de risques accrus par les cliniciens non spécialistes. Cette complexité technique et logistique représente un frein important, notamment dans les milieux où les services de santé sont déjà sous pression. La clarification des rôles, des responsabilités et des niveaux d'expertise requis dans le processus d'évaluation des allergies médicamenteuses représente un autre enjeu organisationnel majeur. Une telle clarification est essentielle pour garantir l'efficacité de l'implantation des pratiques cliniques, assurer une prise en charge homogène au sein des établissements et répondre aux enjeux médico-légaux.

Le **manque de formation spécifique** sur les allergies médicamenteuses, tant dans la formation initiale que dans la formation continue, représente un obstacle majeur à l'adoption de nouvelles pratiques cliniques. Plusieurs intervenants ont exprimé le besoin d'un meilleur soutien clinique et pédagogique afin de mieux comprendre les fondements des recommandations actuelles et de développer la confiance nécessaire à leur mise en œuvre. Toutefois, selon les parties prenantes consultées, la problématique semble dépasser la seule question des connaissances. Pendant plusieurs décennies, des messages erronés ont circulé concernant les allergies, en particulier en ce qui concerne l'anaphylaxie. Cette désinformation a pu influencer certains cliniciens, qui associent l'allergie à un risque systématique de réaction potentiellement mortelle. En conséquence, pour les médecins déjà en pratique, ou d'autres prescripteurs tels les dentistes et les IPS, il peut être difficile de remettre en question ces perceptions profondément enracinées et d'adopter une nouvelle approche du risque allergique. En réponse à cette réalité, du moins pour la communauté médicale, certains objectifs d'évaluation du Conseil médical du Canada (CMC) liés aux allergies ont récemment été révisés. Parmi les nouveaux objectifs du programme de formation sur les réactions allergiques et l'atopie figure la capacité, pour les futurs médecins, d'élaborer un plan de prise en charge efficace, dont la réintroduction supervisée d'un aliment ou d'un médicament lorsqu'un faible risque de réaction sévère est déterminé¹⁵. Certains cliniciens ont évoqué que cette évolution dans l'enseignement pourrait conduire la nouvelle génération de médecins à être davantage sensibilisée à une gestion nuancée du risque allergique.

Un autre obstacle relevé en lien avec la formation et l'interprétation des algorithmes cliniques – qu'il s'agisse de celui de l'INESSS, du PEN-FAST ou de l'outil proposé par la Société canadienne de pédiatrie – réside dans la difficulté, pour plusieurs cliniciens de première ligne, à reconnaître et à distinguer avec précision certaines manifestations

¹⁵ <https://mcc.ca/fr/objectifs/expert-medical/reactions-allergiques-et-atopie/>.

cutanées, telles que l'angioœdème, l'urticaire ou les éruptions maculopapuleuses. Ce manque de familiarité avec la terminologie et les caractéristiques cliniques de ces réactions pourrait ainsi limiter l'application adéquate des recommandations, en nuisant à une stratification juste du risque allergique.

À ces défis s'ajoutent le **manque de ressources humaines** et l'accès limité aux services spécialisés en allergologie dans plusieurs régions du Québec, ce qui complique le recours à une expertise spécialisée lorsque cela est nécessaire. Cette contrainte logistique constitue un frein important à l'adoption d'approches plus nuancées dans la gestion des cas complexes et ceux à risque plus élevé. Selon l'expérience terrain des différentes parties prenantes consultées, l'un des enjeux majeurs liés au processus de « désétiquetage » des allergies aux *pénicillines* dans la province est précisément le manque d'effectifs. Bien que les modèles de pratique varient d'une étude à l'autre, l'un des facteurs de succès souvent rapportés repose sur l'intervention d'équipes dédiées et sur une collaboration étroite entre les différents professionnels sur le terrain – notamment les allergologues qui réalisent les tests cutanés ou les tests de provocation, mais aussi les infirmières, les médecins de première ligne et les pharmaciens. Or, au Québec, la rareté des allergologues et les longues listes d'attente rendent la logistique particulièrement complexe, ce qui limite la mise en œuvre de cette approche à grande échelle. Bien que certains milieux plus spécialisés aient expérimenté des modèles efficaces de désétiquetage supervisés par des équipes interprofessionnelles (y compris des infirmières et des allergologues), ces initiatives demeurent ponctuelles et peu accessibles à l'échelle provinciale.

Enfin, un enjeu transversal demeure le **partage sous-optimal de l'information** liée aux allergies dans le réseau de la santé et des services sociaux. La disparité de conception entre les différents outils informatiques et l'hétérogénéité liée aux différents logiciels de soins de santé utilisés au Québec représentent des enjeux majeurs quant à la standardisation des méthodes de documentation des allergies médicamenteuses ainsi qu'au déploiement du formulaire normalisé proposé par l'INESSS. Les retards accumulés dans l'informatisation des dossiers médicaux et la lenteur du processus de mise en œuvre du DSQ par rapport au domaine « Allergie et intolérance » représentent également un frein à un partage optimal de l'information au sein du continuum de soins. L'absence d'un mécanisme centralisé, fiable et structuré pour documenter et partager l'état allergique d'un patient entre les différents intervenants contribue donc à maintenir des pratiques inefficaces ou désuètes, même lorsque l'information a été réévaluée et mise à jour.

Éléments à considérer pour la mise en œuvre

Bien que les recommandations actuelles permettent une gestion des différents risques allergiques plus précise, leur mise en œuvre demeure limitée par des obstacles organisationnels et culturels. Cela met en lumière l'importance de renforcer les leviers de changement, notamment par la formation continue, un meilleur accès à l'expertise spécialisée et une amélioration du partage d'informations. En définitive, malgré les avancées scientifiques, la transformation des pratiques repose encore sur un

engagement concerté des acteurs du réseau de la santé et des services sociaux, y compris ceux qui fournissent des soins buccodentaires ou podiatriques et peuvent prescrire des bêta-lactamines dans certains contextes.

À cet effet, en cohérence avec les recommandations de 2017, il est suggéré que :

- les établissements de santé, les groupes de médecine familiale, les cliniques médicales, dentaires, de soins infirmiers et podiatriques, ainsi que les maisons de naissances :
 - ajoutent dans leurs protocoles et outils concernés un hyperlien vers l’outil clinique sur les allergies présumées aux *pénicillines* ou s’assurent d’héberger la version mise à jour du document dans les logiciels de soins de santé et pharmaceutique, et un hyperlien vers le formulaire normalisé AH-707 intitulé *Déclaration d’une nouvelle réaction d’allergie médicamenteuse*;
 - procèdent, si besoin, à la mise à jour des protocoles et des outils cliniques conçus dans leur milieu concernant les allergies présumées aux *pénicillines* en fonction des nouvelles recommandations;
 - mettent en place – dans l’attente que l’information de santé sur les allergies soit centralisée dans le DSQ – des procédures afin de favoriser le partage, la divulgation et l’accès à l’information lorsque des modifications sont apportées au statut allergique d’un patient;
 - développent une fiche ou un feuillet à l’intention des personnes présumées allergiques ayant été évaluées pour objectiver l’allergie à une *pénicilline* en fournissant des informations claires sur leur statut allergique, les antibiotiques contre-indiqués ou sécuritaires et les instructions de suivi ou de surveillance, et prévoient des mécanismes pour encourager le rôle actif du patient dans la transmission de l’information auprès des autres prestataires impliqués dans son parcours de soins;
 - encouragent l’utilisation du formulaire normalisé AH-707 intitulé *Déclaration d’une nouvelle réaction d’allergie médicamenteuse* en le rendant facilement accessible, notamment dans l’intranet de l’établissement ou le logiciel de gestion des formulaires (GDF);
- les établissements d’enseignement :
 - procèdent à la mise à jour de la formation de base offerte aux futurs cliniciens pour identifier plus facilement les personnes à faible risque de réaction allergique sévère, conformément notamment aux nouveaux objectifs élaborés par le Conseil médical du Canada (CMC);
 - encouragent les enseignants responsables des cours aux futurs professionnels de la santé portant sur les allergies médicamenteuses ou le traitement et la prévention d’infections nécessitant l’usage d’une bêta-

lactamine à intégrer dans leur plan de cours l'outil clinique mis à jour sur les allergies présumées aux *pénicillines* conçu par l'INESSS;

- les ordres, fédérations et associations professionnels dont les membres prescrivent des bêta-lactamines :
 - promeuvent l'appropriation et l'utilisation des outils cliniques élaborés par l'INESSS par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels auprès de leurs membres respectifs et au sein des activités de formation continue ou en ajoutant des liens directs vers ces outils sur leur site Web;
- le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et Santé Québec mettent en œuvre les recommandations de l'INESSS formulées en 2017 et :
 - intègrent de façon prioritaire et structurée le domaine « Allergie et intolérance » dans le DSQ afin d'assurer un accès rapide, uniforme et fiable à ces informations critiques par tous les professionnels de la santé autorisés;
 - s'assurent que les informations présentes dans le domaine « Allergie et intolérance » du DSQ soient arrimées avec la terminologie et les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS;
 - prennent les moyens nécessaires pour que le domaine « Allergie et intolérance » dans le DSQ permette de détailler davantage les réactions observées au moyen de textes libres;
 - favorisent la compatibilité avec les formulaires existants, notamment le formulaire AH-707.

Des indicateurs de suivi à considérer

Le succès de l'implantation des recommandations cliniques formulées dans les présents travaux pourrait être objectivé dans le temps par les éléments suivants :

- Le nombre de tests de provocation orale facturé annuellement par les médecins de famille ou les médecins non spécialisés en allergologie, reflétant un changement de pratique clinique ainsi qu'une confiance accrue dans les recommandations émises, notamment dans les cas jugés à faible risque;
- Le nombre annuel de consultations en allergologie envoyées au CDRS. Une diminution de ces consultations suggérerait une meilleure application des recommandations dans les milieux communautaires, permettant une prise en charge locale des allergies aux *pénicillines* sans recours systématique à des consultations spécialisées;
- Le nombre de formulaires AH-707 remplis et intégrés dans les dossiers des patients, ce qui démontrerait une normalisation de la documentation des réactions allergiques et un effort pour structurer l'information de manière interoperable.

Retombées potentielles des travaux

L'appropriation et l'application des recommandations cliniques visant une meilleure évaluation des personnes étiquetées allergiques à une *pénicilline* et la réintroduction sécuritaire de cette classe d'antibiotiques peuvent avoir des retombées positives à plusieurs niveaux.

- **Amélioration de la qualité des soins** : La levée d'une étiquette erronée permet l'utilisation d'une *pénicilline*, souvent une sous-classe d'antibiotiques de choix pour plusieurs infections. Cela se traduit par une meilleure efficacité des traitements, une diminution des effets indésirables et une optimisation de la prise en charge.
- **Réduction de la résistance antimicrobienne** : L'usage inapproprié d'antibiotiques de remplacement, souvent à plus large spectre, favorise le développement et la propagation de bactéries résistantes. Le recours accru à des *pénicillines* pourrait réduire cette pression sélective, soutenant ainsi la lutte contre l'antibiorésistance.
- **Réduction des coûts de santé** : Les solutions alternatives aux *pénicillines* sont généralement plus coûteuses et associées à davantage de complications. En favorisant l'antibiothérapie ciblée et appropriée, il devient alors possible de diminuer les coûts liés aux hospitalisations prolongées, aux complications infectieuses et à l'utilisation de molécules plus coûteuses. D'ailleurs, une étude menée dans trois départements de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont a démontré que l'utilisation d'antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez les personnes ayant des antécédents d'allergie soupçonnée à une *pénicilline* pouvait engendrer un coût supplémentaire de 326,50 \$ CA par usager [Picard *et al.*, 2013].
- **Retombées environnementales positives** : Le désétiquetage de l'allergie à une *pénicilline* pourrait entraîner des retombées environnementales indirectes positives. En permettant un retour à l'utilisation des *pénicillines* – des antibiotiques plus abordables et écologiquement plus durables –, le recours aux antibiotiques de substitution serait en déclin. Cette approche permettrait ainsi de réduire la libération de substances actives dans l'environnement, de freiner la propagation de la résistance antimicrobienne dans les milieux naturels et de limiter la production de déchets pharmaceutiques liés à la fabrication d'antibiotiques plus récents et complexes.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de leur publication, selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques ainsi que l'inscription de médicaments aux listes de la Régie de l'assurance maladie du Québec, ou leur retrait, et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être menée. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux ainsi que d'autres utilisateurs du réseau pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents et de l'outil clinique.

RÉFÉRENCES

- American Academy of Allergy - Asthma & Immunology (AAAAI). *Penicillin* Allergy Evaluation Should Be Performed Proactively in Patients With a *Penicillin* Allergy Label. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(12):3626-8.
- American Academy of Allergy - Asthma (AAAA). Drug allergy: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2010;105(4):259-73. e78.
- Australasian society of clinical immunology and allergy (ASCIA). ASCIA Consensus Statement for Assessment of Suspected Allergy to *Penicillin* Allergy [site Web]. Brookvale, Australia : ASCIA; 2020. Disponible à : <https://www.allergy.org.au/members/ascia-penicillin-allergy-guidelines>.
- BC Provincial Antimicrobial Clinical Expert (PACE) Group. Beta-Lactam Allergy Delabeling Guideline and Toolkit. 2021;
- Belmont AP, Su C, Kwah J. Cephalosporins can be safely administered to patients with verified *penicillin* allergy. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2023;11(9):2933-5.e2.
- Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103(5):918-24.
- Bogas G, Mayorga C, Martin-Serrano A, Fernandez-Santamaria R, Jimenez-Sanchez IM, Ariza A, et al. *Penicillin* and cephalosporin cross-reactivity: role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clin Transl Allergy* 2020;10(1):57.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(1):73-156.
- Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, Pfutzner W, Treudler R, Bircher AJ, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ADA), the German Society for Pediatric Allergology (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergology and Immunology (OGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (OGDV), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh). *Allergol Select* 2023;7:122-39.
- Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2020a;8(9S):S16-S116.

- Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2020b;8(9S):S3-S15.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World allergy organization journal* 2020;13(10):100472.
- Casimir-Brown RS, Kennard L, Kayode OS, Siew LQ, Makris M, Tsilochristou O, et al. Piperacillin-tazobactam hypersensitivity: a large, multicenter analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9(5):2001-9.
- Castagna J, Chasset F, Autegarden JE, Le Thai C, Amsler E, Barbaud A, Soria A. Assessing delayed *penicillin* hypersensitivity using the PENFAST+ score. *Front* 2023;4:1302567.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Managing Persons Who Have a History of *Penicillin* Allergy - Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Atlanta, GA : CDC; 2021. Disponible à : <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/penicillin-allergy.htm>.
- Collins CD, Scheidel C, Anam K, Polega S, Malani AN, Hayward A, et al. Impact of an Antibiotic Side-Chain–Based Cross-reactivity Chart Combined With Enhanced Allergy Assessment Processes for Surgical Prophylaxis Antimicrobials in Patients With β -Lactam Allergies. *Clinical Infectious Diseases* 2020;72(8):1404-12.
- Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. *Clinical aspect of immunology* 1962:317-37.
- Copaescu AM, Vogrin S, Douglas A, Turner NA, Phillips EJ, Holmes NE, Trubiano JA. Risk of Self-Reported *Penicillin* Allergy Despite Removal of *Penicillin* Allergy Label: Secondary Analysis of the PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA netw* 2024;7(8):e2429621-e.
- Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk *Penicillin* Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2023;183(9):944-52.
- Copaescu AM, Vogrin S, Shand G, Ben-Shoshan M, Trubiano JA. Validation of the PEN-FAST Score in a Pediatric Population. *JAMA netw* 2022;5(9):e2233703.
- Cox F, Holmes NE, Waldron JL, Trubiano JA. Rash decisions: Unmasking a risk phenotype in adults with persistent delayed *penicillin* allergy sensitized during historic infection with Epstein-Barr virus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global* 2024;3(4):100320.
- Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet A-M, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of Human Herpesvirus 6 Infection With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Archives of Dermatology* 2001;137(3):301-4.

- Diamond L, Wine R, Morris SK. Impact of intrapartum antibiotics on the infant gastrointestinal microbiome: a narrative review. *Archives of Disease in Childhood* 2022;107(7):627-34.
- Dierikx T, Visser D, Benninga M, Van Kaam A, De Boer N, De Vries R, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: a systematic review. *Journal of Infection* 2020;81(2):190-204.
- Exius R, Gabrielli S, Abrams EM, O'Keefe A, Protudjer JLP, Lavine E, et al. Establishing Amoxicillin Allergy in Children Through Direct Graded Oral Challenge (GOC): Evaluating Risk Factors for Positive Challenges, Safety, and Risk of Cross-Reactivity to Cephalosporines. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2021;9(11):4060-6.
- Gallardo A, Moreno EM, Laffond E, Muñoz-Bellido FJ, Gracia-Bara MT, Macias EM, et al. Sensitization phenotypes in immediate reactions to piperacillin-tazobactam. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2020;8(9):3175-7.
- Hanniet A, Puyraveau M, Castelain F, Pelletier F, Aubin F. Efficacy of the PEN-FAST score in a French cohort of patients with reported allergy to *penicillins*. *Front Allergy* 2024;5:1439698.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Standardisation_Allergies_Beta-lactamines.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux *pénicillines* [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicillines.pdf (consulté le 18 août 2025).
- Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(1):95.
- Kardaun S, Sekula P, Valeyrie - Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology* 2013;169(5):1071-80.
- Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2022a;150(6):1333-93.
- Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2022b;150(6):1333-93.

- Liang EH, Chen LH, Macy E. Adverse Reactions Associated with Penicillins, Carbapenems, Monobactams, and Clindamycin: A Retrospective Population-based Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(4):1302-13.e2.
- Macy E et Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant *penicillin* allergy using only penicilloyl-poly-lysine, *penicillin*, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(3):258-63.
- Mak R, Zhang BY, Paquette V, Erdle SC, Van Schalkwyk JE, Wong T, et al. Safety of direct oral challenge to amoxicillin in pregnant patients at a Canadian tertiary hospital. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022;10(7):1919-21. e1.
- Mill C, Primeau M-N, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatrics* 2016;170(6):e160033-e.
- Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a *penicillin* and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):671-7.
- Moore J, Navarro S, McCarthy K, Rashid RB, Phipps S, Amoako A, et al. State of the art: Intrapartum antibiotics in cesarean section, the infant microbiota and allergic diseases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2023;102(7):811-20.
- Nova Scotia Health Authority. Antimicrobial Stewardship Program. Beta-lactam allergy assessment and management [site Web]. Halifax, NS : Nova Scotia Health Authority; 2020. Disponible à : <https://library.nshealth.ca/AMS/Resources>.
- Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2015;11(1):1.
- Pano-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldana JL, Perianez Parraga L, Del Pozo Leon JL, et al. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy: Executive Summary of Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2023;33(2):95-101.
- Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of *penicillin* allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(3):252-7.
- Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle JM, Bédard F, Biron É, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in *Penicillin*-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2722-38.e5.

- Piotin A, Godet J, Trubiano JA, Grandbastien M, Guenard-Bilbault L, de Blay F, Metz-Favre C. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128(1):27-32.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014;69(6):806-9.
- Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Zaffiro A, Quaratino D, Gaeta F. Tolerability of Cefazolin and Ceftibuten in Patients with IgE-Mediated Aminopenicillin Allergy. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2020;8(6):1989-93.e2.
- Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β -Lactam Allergy Delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(10):3697-704.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
- Sanchez de Vicente J, Gamboa P, Garcia-Lirio E, Irazabal B, Jauregui I, Martinez MD, et al. Tolerance to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(1):75-6.
- Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of *penicillin* allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clin Exp Allergy* 2022;52(10):1135-41.
- Srisuwatchari W, Phinyo P, Chiriac AM, Saokaew S, Kulalert P. The Safety of the Direct Drug Provocation Test in Beta-Lactam Hypersensitivity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(2):506-18.
- Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, Trubiano JA, Kwah JH. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance *Penicillin* Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183(8):883-5.
- Trubiano J, Mitri E, Cox F, Sullivan R, Stone C, Koo G, et al. Development and Validation of a Cephalosporin Allergy Clinical Decision Rule--CEPH-FAST. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2025;155(2):AB429.
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. *Penicillin* allergy is not necessarily forever. *Jama* 2017;318(1):82-3.
- Trubiano JA, Chua KYL, Holmes NE, Douglas AP, Mouhtouris E, Goh M, Phillips EJ. Safety of cephalosporins in *penicillin* class severe delayed hypersensitivity reactions. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2020a;8(3):1142-6.e4.

- Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a *Penicillin* Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med* 2020b;180(5):745-52.
- Wijnakker R, van Maaren MS, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect* 2023;29(7):863-75.
- Wong T, Atkinson A, t'Jong G, Rieder MJ, Chan ES, Abrams EM. Beta-lactam allergy in the paediatric population. *Paediatr child health* 2020;25(1):62-3.
- Workowski KA. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports* 2021;70
- Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select* 2020;4:11-43.

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

